FACULTE de MEDECINE de PARIS

Année 1962

o o o

870

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GUILLEMET Bernard

Né le 29 septembre 1933 à Paris XII e

o o o

Présentée et soutenue publiquement le

o o o

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DES ANEMIES HYPOCHROMES PAR LE CHLORURE FERREUX

o o o

Président : Monsieur le Professeur Julien MARIE

o o

PARIS 1962

F A C U L T E de M E D E C I N E de P A R I S

Année 1962

o o o

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

G U I L L E M E T Bernard

Né le 29 septembre 1933 à Paris XII e

o o o

Présentée et soutenue publiquement le

o o o

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DES ANEMIES HYPOCHROMES PAR LE CHLORURE FERREUX

o o o

Président : Monsieur le Professeur Julien MARIE

o o

P A R I S 1 9 6 2

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.) MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.) MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

Doyen ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er Assesseur Jean VERNE
2ème " " Gaston CORDIER

. . .

I - PROFESSEURS

1) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a - Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (bacté iologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)

...

RIJKS UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.) (BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	(DOGNON (A.) (DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b - Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a - Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Mal.)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDARD d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)

...

Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Lariboisière	SEZE (S. de)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque ...	LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes)	MERGER (R.
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

...

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b - Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H.) (LHERMITTE (F.) (PEQUIGNOT (H.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES, AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C.) (COUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (pr. s. ch. (Mlle P.) (ABELANET (R.) (BUSSER (F.) (CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (Ch.) m.conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)

...

Biochimie médicale	(BAULIEU Et. m. conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) (DREYFUS (J.Cl.) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)
Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.) pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANÇON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.) pr. s. ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.) pr. s. ch. (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)

...

Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)
Parasitologie	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J.) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.) (GAUDART d'ALLAINES (Cl.de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)

...

Pathologie expérimentale	(BENHAMOU (J.P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHET (G.)
Pathologie médicale	(AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.) (BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.) (COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (ETIENNE (J.P.) (FREZAL (J.) (FRITEL (D.) (HENNEQUET (A.) (HIMBERT (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHE (Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C) (MOREAU (L.) (NICK (J.) (ROYER (P.) (TOURNEUR (R.) (WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-puériculture	(JOSEPH (R.) (LAFOURCADE (J.) (LEPERCK (G.) (MANDE (R.) (MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (ROSSIER (A.) (VIALATTE (J.)
Pharmacologie	(BOISSIER (J.) (LECHAT (P.)

...

Physiologie	(BARRES (G.) (DEJOURS (P.) (DURAND (J.) (GIRARD m. conf. (HUGELIN (A.) (SCHERRER (J.)
Physique médicale	(CHANTEUR (J.) (GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch. (GREMY (F.) (MILHAUD (G.) (PELLERIN (P.) (ROUCAYROL (J.-Cl.) (TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.) (RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	(DENIKER (P.) (DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.) m.c.agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.) (MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMFLINE (A.) pr. s. ch. (VERNE (J.M.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)

...

Clinique ophtalmologique ..... (DESVIGNES (P.)
(OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique .... MADURO (R.)

Clinique pédiatrique et puériculture.. LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique ..... BARUK (H.)

Clinique urologique ..... KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

(..... BOLTANSKI (E.)
(..... LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ... M. LENA (J.)

Secrétaire principal ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en chef de la bibliothèque ..)
Conservateur du musée d'histoire de la) M. le Docteur HAHN
Médecine .....) (A.)

Conservateur ..... Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

. . . .

A MA F E M M E

A MES E N F A N T S

A MES P A R E N T S et G R A N D - P A R E N T S

A MON B E A U - P E R E

A Monsieur l'Abbé A N D R E R I D E A U

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

o o o

à Monsieur le Professeur Julien M A R I E

Professeur de Pédiatrie Sociale

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

nous lui sommes très reconnaissants
du grand honneur qu'il nous fait en
acceptant la Présidence du Jury
de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici,
l'expression de notre
très respectueuse gratitude.

Au Docteur Claude Henri D U R A N D

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique à la
Faculté de Médecine de Paris

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

Médecin Chef de Service à l'Hôpital de
Pontoise

il a été l'instigateur de cette thèse et nous a ouvert les portes de son service pour mener à bien notre étude. Nous avons été son Interne et il nous a toujours guidé avec autorité et bienveillance dans le domaine immense de la Pédiatrie.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A nos Maîtres dans les H O P I T A U X de P A R I S

E X T E R N A T

° ° °

Monsieur le Professeur M O L L A R E T

Monsieur le Professeur A grégé B A S T I N

Monsieur le Professeur Agrégé C A U C H O I X

Monsieur le Professeur Agrégé S C H N E I D E R

Monsieur le Docteur S E R I N G E

Madame le Docteur B E R T R A N D - F O N T A I N E

Monsieur le Docteur M I A L A R E T

A nos Maîtres de la F A C U L T E de M E D E C I N E

Nous leur exprimons notre respectueuse
reconnaissance pour leur enseignement.

A nos Conférenciers d' E X T E R N A T

Monsieur le Docteur B. G R E N I E R

Monsieur le Docteur D U B O I S

Monsieur le Docteur J. B O N H O M M E

Monsieur le Docteur A. G R E N I E R

Monsieur le Docteur D U B O S T

A Mademoiselle S. F R A J D E N R A J C H

qui a bien voulu, avec l'aide de Mademoiselle L E F L E C H, se charger du contrôle des nombreux dosages que comporte cette étude.

A Monsieur le Docteur Vétérinaire J A C O B

que nous remercions de son étude sur l'animal.

I N T R O D U C T I O N

Le rôle des anémies hypochromes dans le domaine de l'hématologie et même de la médecine générale ne fait que croître.

Si la place de l'hypochromie, mal démembrée, a été quelque peu minimisée par l'avènement des médications anti-pernicieuses, elle est de nouveau à l'honneur comme l'attestent de nombreux travaux récents qui ont permis de mieux connaitre la pathogénie de l'hématopoïèse.

La notion de carence martiale apparait capitale, en particulier en pédiatrie, posant des problèmes thérapeutiques quotidiens.

Si les auteurs semblent d'accord sur la nécessité d'apporter à l'organisme du fer directement absorbable, sous forme bivalente, les opinions divergent quant au choix du sel de fer. Il nous est apparu que certains sels ferreux comme le chlorure, n'ont été que peu utilisés en clinique, Nous aurons ici en vue l'action du chlorure ferreux sur les anémies hypochromes, forme la plus physiologiquement absorbable par l'organisme.

Après un rappel du métabolisme du fer et de son rôle dans l'hématopoïèse, nous exposerons les résultats de l'expérimentation clinique, biologique et thérapeutique menée sur un groupe d'anémies hypochromes, comportant en grande part des enfants et des nourrissons, comparativement à des sujets atteints d'anémies normochromes. Parallèlement, une expérimentation animale complète cette étude.

.../...

LE FER DANS L'HEMATOPOIESE

L'étude des anémies hypochromes ne peut être dissociée de celle de l'hématopoïèse car la plus grande part du fer de l'organisme participe à l'hémoglobinogénèse.

Généralités

Le poids total du fer de l'organisme semble pouvoir être fixé à 3-5 gr. , réparti sous deux grandes formes : Héminique et m Héminique.

Les principaux composés contenant du fer sont :

- l'hémoglobine 55%
- la myoglobine 10 à 20%
- les chromoprotéides à activité enzymatique, essentiellement catalyseurs de la respiration cellulaire

cytochromes : a, b, c, cytochrome-oxydase

catalase et peroxydase.

Le Fer des organes de réserve

L'importance du métabolisme du fer dans l'organisme est donc considérable.

Nous nous limiterons à un bref rappel concernant le composé qui intéresse au premier chef notre étude, l'hémoglobine.

Constitution du pigment respiratoire sanguin

L'hémoglobine est une hétéro protéine de poids moléculaire 68.000 environ (75), composée de :

un groupement prosthétique, l'hème

une protéine, la globine.

Le groupement prosthétique est une combinaison de fer bivalent et de protoporphyrine.

...

Celle-ci s'édifie à partir de protéïnes simples et certaines étapes de son métabolisme sont connues. Disons seulement qu'elle correspond à la protoporphyrine IX de la classification de FISCHER.

Le Fe^{++} est le véritable pivot de cette molécule, lié à la fois à la porphyrine et à la globine. A l'état ferrique, il constitue l'hématine.
Ce fer provient de la ferritine de réserve mais le mécanisme intime de son incorporation est mal connu (GOLDBERG).

La globine est la seule protéine capable de former avec l'hème un composé fixant l'oxygène de façon réversible, et possède une remarquable spécificité.

On connait deux types d'hémoglobine décelés par l'électrophorèse :

- l'hémoglobine A adulte = 99%, se divisent en une fraction lente Ac et une fraction rapide (Mallassenet)
- l'hémoglobine foetale = 1%

Les dérivés de l'hémoglobine sont bien connus. La formation d'oxyhémoglobine est la notion fondamentale de l'hématose, dépendant de la pression en oxygène, la Carboxy-hémoglobine, plus difficile à dissocier que la précédente.

Il faut citer encore parmi ses nombreux dérivés, la Méthémoglobine ferrique.

Biosynthèse de l'Hémoglobine et naissance du globule rouge

L'utilisation du fer pour la synthèse de l'hémoglobine est l'étape essentielle du métabolisme du fer. On possède actuellement avec les isotopes radioactifs des moyens précis pour suivre cette synthèse, surtout utilisée par FINCH (20), SCHAPIRA et DREYFUS (76) qui ont montré l'intérêt de la mesure du renouvellement du fer radioactif au niveau du plasma et des hématies.

...

Cinétique érythrocytaire

Les travaux de FINCH et Coll. (20, 21, 22) montrent bien les deux stades de l'érythropoïèse.

Le premier, production intra médullaire des globules rouges, est étudié par la mesure du renouvellement du fer plasmatique : 35 mgr. par jour dont 75% (soit 20 à 25 mgr.) sont utilisés pour la synthèse de l'hémoglobine.

Le deuxième, est mesuré par le degré d'utilisation du fer radioactif par les hématies, soit 75%.

On peut aussi classer les troubles de l'hématopoïèse en :

- hyperfonctionnement médullaire, comme dans l'anémie hémolytique.
- hypofonctionnement médullaire, leucose par exemple.
- dysfonctionnement médullaire, anémie pernicieuse et maladie de Cooley.

Ces distinctions prennent de l'importance dans le bilan étiologique des anémies hypochromes.

Le Fer radioactif permet encore de suivre la destinée des globules rouges. Leur durée de vie moyenne est estimée à 127 jours (35). Lors de leur destruction, la protoporphyrine prendra part à la constitution des pigments biliaires, alors que le fer sera préférentiellement utilisé pour la synthèse de nouveau pigment. D'où découle la notion de cycle fermé du fer.

Le dernier problème à soulever est celui du lieu de cette destruction physiologique. Il semble bien que la moëlle osseuse soit le siège électif de cette destruction, comme le notent MIESCHER (56), SHORR (77) et GRANICK (28). Enfin, l'appoint du microscope électronique a permis à BESSIS et BRETON-GORIUS (5) de mettre en évidence le fer médullaire, la phagocytose des hématies par les cellules réticulaires et la pénétration du fer sous forme de granulations colorées par le bleu de Prusse dans les érythroblastes (sidéroblastes) (5).

...

Rappelons en outre quelques données chiffrées sur l'hématopoïèse (3).

La moëlle libère chaque jour 1% du volume total des hématies, soit 20 cm3. Elle synthétise chaque jour 6 à 7 gr. d'hémoglobine, avec l'apport de 20 à 25 mgr. de fer. L'hémorragie peut multiplier cette activité par 5 ou 10 fois (BOIRON).

Ces données soulignent la nécessité absolue d'un équilibre parfait entre tous les facteurs de l'hématopoïèse, pour permettre une telle adaptation, peut être sous la dépendance de régulations neuro-humorales (73).

...

METABOLISME - ABSORPTION

RAPPEL DES BESOINS PHYSIOLOGIQUES

La connaissance de ces besoins est capitale dans le choix d'une thérapeutique efficace, surtout chez l'enfant en période de croissance, car il ne peut en règle, au contraire de l'adulte, maintenir sa balance en fer positive en compensant uniquement ses pertes journalières.

L'adulte doit pallier à l'excrétion et maintenir ses réserves. Or, l'excrétion est minime (0,2 à 1 mgr. par jour -SCHAPIRA,76); d'autre part, l'absorption du fer alimentaire n'est que de 8 à 12% comme le montre l'emploi du fer radioactif (MOORE et DUBACH, 57). Le régime doit donc contenir environ 10 à 20 mgr. de fer. Encore faut-il tenir compte des réserves.

- la teneur en fer total du nouveau-né est en moyenne de 274 mgr. (LANGLEY, 49). Trois facteurs influencent ce potentiel :

- la réserve hépatique. Son importance, sinon son existence (Mc CANCE) est discutée (SCHAPIRA).
- l'apport lacté est de 800 ml. par jour en moyenne pendant les six premiers mois, correspondant à 290 mgr. de fer.
- la redistribution du fer de l'hémoglobine après la naissance, par hémolyse physiologique, apporte 250 à 300 mgr. de métal. WILSON (84) montre que ce capital est augmenté si le cordon ombilical est obturé tard.

Les travaux de SMITH (78) éclairent mieux ces données bien que l'expérimentation clinique avec le fer radio-actif chez la femme enceinte soit dangereuse.

- les besoins de l'enfant en pleine croissance sont aussi proportionnellement élevés, avec au moins :

0,2 mg. à 5 ans
0,4 mg. à 10 ans

...

soit en moyenne 11 mg. de fer alimentaire chaque jour pour lesquels d'ailleurs l'absorption diminue progressivement avec l'âge (76).

- chez la femme, il faut tenir compte de l'hémorragie menstruelle qui provoque une déperdition en fer de 30 mgr. environ. Ses besoins sont deux fois plus élevés que chez l'homme.

On sait enfin que la grossesse augmente les besoins en fer, malgré l'aménorrhée, car il faut assurer le développement du foetus et du placenta ainsi que l'augmentation du nombre des hématies circulantes et l'hémorragie physiologique de la délivrance.
Ces besoins augmentent irrégulièrement, couverts par les fers de réserve et alimentaire dont le coefficient d'absorption augmente (OSSIPOWSKI, 65). Ils sont évalués à 15 mgr. par jour (SCHAPIRA).

Métabolisme et absorption

La connaissance du métabolisme martial est capitale en clinique. Sa régulation se fait au niveau de l'absorption et non par excrétion des surplus.

Nous citerons seulement les méthodes d'exploration de l'absorption digestive, dont un tableau a été tracé par JOSEPH (44).

Elles groupent l'étude du simple effet thérapeutique du fer, la méthode des bilans cliniques puis radio-actifs, celle des doubles isotopes, des balances radio-actives et enfin les courbes de post absorption du fer sérique, résumées dans la thèse de PUJALET (70).

Mais l'épreuve d'hypersidérémie provoquée reste un excellent test clinique d'absorption (THOENES - ASCHAFFENBURG, 80) et nous l'avons largement utilisé dans notre étude.

Les facteurs de l'absorption du fer

Il s'agit du seul fer métallique, mieux connu d'ailleurs que le fer alimentaire.

...

a/ La dose de fer : l'absorption ne lui est pas proportionnelle, et diminue même à forte dose où joue, de plus l'action dénaturante sur les protéines de la muqueuse intestinale, source de douleurs et d'intolérance.
Le maximum d'absorption serait atteint pour des doses de 4 à 5 mgr. par Kg. (SCHAPIRA-DREYFUS).

b/ Le degré de saturation de l'organisme qui explique, comme nous le verrons, une partie du mécanisme d'absorption.

La forme chimique du fer

De nombreux travaux prouvent que seul le fer ferreux (bivalent) est absorbé à un taux appréciable (9, 10, 12, 16, 52, 72). Les récentes études de MOORE et Coll. (58) estiment que le fer bivalent est de 1,5 à 15 fois mieux absorbé que la forme trivalente.

Les sécrétions digestives

Le fer alimentaire devra être ionisé et réduit à l'état ferreux avant d'être absorbé.
Beaucoup accordent un rôle essentiel à l'acidité gastrique (4) et sa déficience intervient dans les anémies des achlorhydries. La preuve clinique d'une absorption normale chez des gastrectomisés amène certains à penser que le rôle de l'acidité doit être minimisé (86).

La pepsine semble aussi favoriser l'ionisation.

Les travaux de REIMANN et FRITSCH permettent de penser que l'intestin joue probablement un rôle dans cette absorption.

Les facteurs diététiques

- Les réducteurs ont une action favorisante.
Nous envisagerons plus loin le rôle de l'acide ascorbique .
On a signalé l'action de la cystéine et d'autres réducteurs

...

- les inhibiteurs sont en fait mieux connus.

Si les acides organiques semblent avoir un rôle plus théorique que pratique, les phosphates et les phytates ont une action majeure, la Phytine par exemple donne un phytate de fer insoluble (9, 37). Inversement, on peut créer une hémochromatose nutritionnelle chez le rat à régime hypophosphoré : fait à rapprocher de la classique hémochromatose des peuplades Bantous. L'incidence de ces données est évidente en clinique humaine quand on sait que le lait de vache employé exclusivement chez le nourrisson peut entrainer une anémie ferriprive (KLETZEIN, 46).

Autres facteurs

- Tension de l'oxygène de l'atmosphère : l'absorption lui serait inversement proportionnelle (74).

- Certains auteurs accordent un rôle au pancréas exocrine (87), à la pyridoxine (32), au cuivre et au cobalt.

- D'autres enfin ont discuté des influences hormonales (55) qui ne paraissent pas clairement établies.

LE SIEGE DE L'ABSORPTION

L'absorption du fer alimentaire se fait essentiellement au niveau du duodénum et du début du jéjunum.
Des preuves nombreuses en sont fournies par :

L'Histologie : la coloration au bleu de Prusse fait apparaitre des granulations ou un aspect bleuté dans des cellules muqueuses et sous muqueuses du duodénum après ingestion de fer (70, 71).

...

Les autoradiographies après fer radio-actif (ENDICOTT et Coll.) permettent la même constatation, ce qui semble expliquer la nécessité de l'ionisation du fer alimentaire, qui plus bas serait transformé en complexes ferriques insolubles par l'alcalinité du milieu.

Il est pourtant vraisemblable que ce siège de l'absorption n'est pas exclusif.

VAHLQUIST (83) montre le rôle de l'estomac chez le lapin dont le pylore est ligaturé. Le lactate de fer apporté par sonde est absorbé et entraîne une élévation du fer sérique. Mais pour d'autres il s'agirait plutôt d'un fer d'excrétion (PALMIERI-GIACCA, 67).

ARROWSMITH et MINNICH (2) constatent une absorption au niveau du jéjunum, comme TUBIANA, FRINDEL (82). D'autres enfin pensent qu'il existe une absorption colique (BIRCHMANN) et rectale (GAJDOS, 25).

Transport du fer

La résorption se fait essentiellement par voie sanguine et non lymphatique (SCHAPIRA 76, PUJALET 70). Le fer du sérum est lié à un Bêta 1 globuline, la sidérophiline ou transferrine (SCHAPIRA, 76) qui représente in vivo le véhicule de ce seul métal.

On dispose pour étudier ce transport de deux moyens essentiels : le dosage du fer sérique (SCHAPIRA, 76) qui chiffre le contenu en fer du sérum (135 µgr. ± 55 chez l'homme et 120 µgr. ± 60 chez la femme) et le dosage de la sidérophiline, normalement saturée en fer au tiers de sa capacité. Ils permettent d'interpréter les divers syndrômes pathologiques. Ces données varient selon l'âge, le sexe, le nycthémère, et aussi l'alimentation et l'exercice physique.

Mise en réserve

Elle se fait à partir d'un " pool métabolique " (76) par incorporation dans la ferritine et l'hémosidérine.

...

Les organes de stockage sont essentiellement le foie et la rate : leur exploration directe est difficile, par le fer radio-actif. Le processus de mise en réserve peut être étudié par la mise en évidence du fer extra cellulaire dans la moëlle (coloration de PERLS), méthode d'estimation peu précise.

Excrétion du fer

Elle est minime, mais peut être négligeable. Son exploration utilise le dosage dans les excrétions et le fer radio-actif. Elle se fait par la bile, l'intestin, les urines, la sueur, les phanères, et les règles chez les femmes (76).

Mécanisme de l'absorption

Il comporte l'étude des facteurs de l'absorption du fer assimilable et du processus biochimique de la résorption.

Nous avons envisagé plus haut certains facteurs régissant cette absorption. En fait, le degré de saturation de l'organisme est le facteur essentiel qui règle l'intensité de l'absorption (SCHAPIRA). LINTZEL l'a montré par la méthode des bilans (53), HEILMEYER et HEMMELER par les épreuves de surcharge, très positives chez le carencé, nulle chez le sujet sain soumis à un long traitement martial. L'utilisation du fer radio-actif n'a fait que confirmer ces résultats.

Les travaux de GRANICK (28) ont mis l'accent sur le rôle de la muqueuse intestinale dans la régulation de l'absorption et sont à l'origine du concept du bloc muqueux. Ses expériences suggèrent que le fer bivalent absorbé, après oxydation en fer ferrique, se combine avec une protéine, l'apoferritine, pour donner la ferritine. L'équilibre créé entre celle-ci et le fer ferreux bloque l'absorption, qui reprendra lorsque la ferritine libérera ses hydroxydes de fer. Cette libération doit s'accompagner d'une nouvelle réduction des ions ferriques en ions ferreux pour que le transfert vers les globulines plasmatiques puisse se faire.

...

Mais de nombreux travaux considèrent la ferritine comme une forme de stockage du fer dans la cellule et non comme un régulateur de l'absorption (PUJALET, 70). D'autre part, la théorie de GRANICK ne rend pas compte de tous les faits (60). Une étude histologique récente (70) montre qu'il existe au niveau du duodénum un processus primitif de charge cellulaire dans l'entérocyte totalement passif, puis dans la cellule histiocytaire qui seule peut différer l'accès du fer au sang.

Ainsi pour beaucoup, la régulation de l'absorption ne serait que la résultante des divers facteurs envisagés plus haut. Deux autres facteurs pourtant sont mis en lumière par des travaux récents - BOTHWELL, PIRZIO-BIROLI et FINCH (10) ainsi que CALLENDER (16) et MOORE montrent chez l'animal et l'homme, que l'absorption du fer est proportionnelle à l'activité érythropoïétique. Ils prouvent aussi le rôle des réserves martiales. L'accroissement de celles-ci tend à faire diminuer l'absorption et inversement.

Comment ces influences se transmettent elles à la muqueuse duodénale ? Beaucoup (6, 9, 32, 47) font intervenir la transferrine dont le coefficient de saturation est variable et permettrait un mouvement adapté du fer. En effet (34), l'absorption semble diminuer lorsque le fer plasmatique augmente.

Certains auteurs ont étudié l'érythropoïétine plasmatique (47) mais elle n'agit pas directement sur l'absorption.

D'autres enfin ont cherché à mettre en évidence des facteurs hormonaux (6), hypophysaires (55), thyroïdiens (68) voire psychiques (27) qui ne semblent pas évidents.

Bien que le cycle du fer soit parfaitement connu, on peut dire que le mécanisme ultime de son absorption reste encore hypothétique.

...

LE ROLE DE LA VITAMINE C DANS LES ANEMIES HYPOCHROMES

Il est classique d'accorder un rôle à l'acide ascorbique dans le métabolisme du fer et l'on connait depuis longtemps le rôle de la carence vitaminique dans les anémies hypochromes. Nombre d'auteurs se sont attachés à étudier ses effets possibles (11, 30, 38, 50, 59).

Ils concluent en règle que la vitamine C augmente l'absorption du fer, surtout sous sa forme ferrique, activité liée sans doute à son pouvoir réducteur qui libère des ions ferreux et empêche l'oxydation de cette forme divalente.

PRINA et BARBIERI (69) obtiennent une augmentation de 30% du fer sérique en ajoutant au sulfate ferreux de l'acide ascorbique chez le chien, alors que par voie veineuse elle reste sans effet.

D'autre part, certains auteurs (54, 85) montrent que la Vitamine C abonde dans la paroi intestinale et interviendrait dans la mobilisation du fer lié, et donc dans l'absorption.

Enfin, MOURIQUAND (59) montre que la vitamine C agit également au niveau des réserves ferriques. Chez le cobaye soumis au régime scorbutigène, il étudie le fer au niveau de la moëlle, de la rate et du foie. Il note que dans la moëlle les sidéroblastes sont très diminués alors que le fer extra-érythrocytaire est augmenté. L'adjonction d'acide ascorbique au régime scorbutigène (per os et intra musculaire), empêche l'accumulation du fer des tissus et la chute des sidéroblastes médullaires, et corrige les effets du scorbut installé. L'avitaminose bloque le fer dans les réserves. L'acide ascorbique permet la mobilisation de ce fer des réserves par son action réductrice.

D'autres auteurs pourtant (66, 81) concluent que son action est minime.

Dans notre étude, l'acide ascorbique a été utilisé dans deux circonstances et nous montrons son action associée au fer :

...

- Dans la prophylaxie de l'anémie hypochrome du porcelet à la mamelle et la correction de l'anémie hypochrome de nutrition du poussin.

- En clinique humaine comme constituant d'une solution stabilisée de chlorure ferreux.

...

LES ANEMIES PAR CARENCE MARTIALE

LEUR FREQUENCE

Les anémies par carence martiale sont très fréquentes. Elles occupent une place privilégiée dans le cadre de l'hématologie et dans celui de la médecine générale. Pourtant, leur mécanisme et leur classification furent tenus dans l'ombre pendant longtemps et le terme même d'hypochromie recouvrait un ensemble de faits disparates. Méconnaissance d'autant plus grâve que l'étude et l'emploi thérapeutique des extraits hépatiques puis de la vitamine B12 prennent un essor considérable et furent pendant longtemps la panacée universelle de toutes les anémies. La découverte des antipernicieux a été une catastrophe pour la connaissance des anémies hypochromes (BEL).

Mais l'étude plus approfondie, plus précise, du mécanisme de l'hémoglobinogénèse a permis de redonner sa place à la notion d'hypochromie, c'est à dire à l'expression clinique et hématologique d'un trouble de l'hématopoïèse. L'anémie hypochrome est en effet le témoin d'un déficit en hémoglobine que l'Ecole Lyonnaise (CROIZAT - REVOL) a particulièrement étudiée.

Elle ne représente pas une maladie autonome mais un syndrôme qui répond à des faits multiples. Elle peut être considérée de nos jours comme quasi toujours secondaire, symptomatique, et la recherche d'une étiologie est un geste essentiel que nous permet la connaissance plus précise du mécanisme physio-pathologique. Elle traduit le plus souvent une carence en fer, ou hyposidérose (SCHAPIRA-DREYFUS) mais peut aussi signifier un trouble pur de la synthèse hémoglobinique, ou dyssidérose.

Elle peut apparaitre franche ou larvée, et nous étudierons ces différents tableaux cliniques, qui prennent une grande importance en pédiatrie.

...

LE TABLEAU CLINIQUE DES ANEMIES HYPOCHROMES

Si le mécanisme intime de l'hypochromie est, nous venons de le voir, une acquisition récente, la clinique des anémies hypochromes est bien connue. De très nombreux auteurs, parmi lesquels des pédiatres, se sont attachés à en détailler les stigmates caractéristiques et tous les éléments mineurs pouvant orienter le diagnostic. Il n'est pas dans nos intentions de revenir encore sur ces données. Par contre, il nous a paru plus intéressant de rappeler dans ses grandes lignes le tableau clinique à seule fin de noter les nuances qui retiennent plus particulièrement l'attention du pédiâtre.

- Les stigmates essentiels du syndrôme anémique restent la pâleur, l'asthénie et la dyspnée d'effort chez l'adulte.

- La première est importante à considérer chez l'enfant. Elle intéresse la peau et les muqueuses et permet le diagnostic dans les cas trop nombreux où elle reste ignorée des parents.

- L'asthénie serait le plus précoce des signes mais chez l'enfant elle n'est pas toujours facilement retrouvée, car non avouée. Par contre, cet enfant est en règle anorexique, et ceci est capital.

- Quant à la dyspnée, elle n'est pratiquement jamais retrouvée chez l'enfant.

Parmi les signes généraux, il faut retenir d'abord l'état subfébrile isolé, qui ne cèdera qu'au traitement martial.
On note aussi de légers troubles du caractère l'enfant est instable, irritable.

- Des signes cardio-vasculaires, on ne peut retenir les palpitations et les précordialgies qui sont inexistantes ici, de même que le classique " angor anémique ".

...

Si la tension artérielle est légèrement abaissée comme chez l'adulte, cette chute n'est souvent bien objectivée que par des méthodes graphiques. La tachycardie n'a qu'un intérêt minime. Par contre, la constatation d'un souffle est intéressante car fréquente. Elle fait discuter le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu, diagnostic en fait facile si l'on pense à l'anémie et que l'on pratique une numération formule sanguine.
Quant aux signes sensoriels et au syndrôme de claudication intermittente, ils font toujours défaut. Il en est de même des troubles neurologiques et psychiques, très rarement retrouvés chez l'enfant.

- Les troubles trophiques cutanéo-muqueux sont à rechercher systématiquement chez l'enfant et le nourrisson.

- Au niveau des phanères; les ongles sont fragiles, se cassent ou se rayent, donnant parfois l'aspect"en cuiller", bon signe mais inconstant, de même que l'aspect des cheveux, secs, cassants, tombant facilement.
- Sur la peau, la présence de rhagades, de fissurations au niveau des commissures labiales sont très fréquentes.
- Au niveau des muqueuses, il faut surtout s'attacher à l'examen de la langue, qui présente souvent un aspect de glossite atrophique diffuse ou en plages, avec une surface brillante, lisse et dépapillée.
  L'aspect des autres muqueuses est moins net.

L'examen somatique révèle peu de choses.
Pourtant, chez l'enfant, les adénopathies et la splénomégalie sont fréquentes. Mais il faut rappeler que la splénomégalie serait notée dans un tiers des cas chez les enfants normaux pour AKEREN.

Parmi les formes symptomatiques ,que nous pourrions multiplier à l'infini, il n'en est pas de caractéristiques de l'enfant, mais il faut insister sur une forme que seule permet de révéler le laboratoire, l'anémie hypochrome larvée, que JASINSKI et ROTH (43) ont particulièrement étudiée, avec fer sérique et numération quasi normale, mais épreuve d'hypersidérémie très fortement positive.

...

LE TRAITEMENT DES ANEMIES HYPOCHROMES

La thérapeutique martiale est connue depuis l'Antiquité. Les vertus médicamenteuses de la rouille étaient utilisées par MELAMPE d'ARGOS. Depuis les études de PARACELSE et plus tard de HAYEM, l'éventail des préparations martiales s'est considérablement élargi.

Les indications

Toutes les hyposidéroses doivent être traitées par le fer (17, 18, 39, 42), quelque soit le mécanisme et l'étiologie de la sidéropénie (BEL, 3). Mais l'indication majeure reste l'anémie hypochrome.

Le fer peut être donné à titre prophylactique, en particulier chez la femme enceinte et le nourrisson ; à titre palliatif quand le traitement étiologique radical est impossible ; à titre curatif enfin, associé souvent d'ailleurs au traitement étiologique.

Rappelons qu'il est inutile, voire dangereux, dans les anémies non ferriprives par certaines voies d'introduction qui comportent des contre-indications particulières (I.V.).

La nature des préparations

Il faut amener à l'organisme du fer utilisable, c'est à dire essentiellement du fer minéral. On a utilisé successivement le fer métallique puis le fer réduit, insoluble et non ionisé, remplacé par les sels de fer, ferriques d'abord puis ferreux. On a préconisé, de nombreuses préparations. Nous rappelerons les plus importantes (36).

- le Protoxalate, bien supporté mais nécessitant des doses élevées, de 2 à 6 gr. par jour.
- le Sulfate (40), à la dose de 1 gr. qui a entrainé de nombreux accidents chez le nourrisson, et des troubles digestifs chez l'adulte.

...

- le Gluconate (62) 1 à 2 gr. , donnant peu d'accidents est préféré par beaucoup, surtout chez l'enfant.
- le Carbonate, sous forme de pilules de Blaud.
- le Fumarate insoluble.
- le glutamate, 1 gr. par jour, bien résorbé mais oxydable.
- le citrate ammoniacal sous forme de sirop chez l'enfant, et le succinate.

Quant au chlorure ferreux, déjà préconisé par LEDERER (51), il semble intéressant quand les problèmes de sa stabilité et de sa conservation sont résolus, car il est très bien résorbé. Il a servi de base à notre expérimentation et nous remercions le Docteur DURAND de nous avoir ouvert son service pour mener à bien notre étude.

Les thérapeutiques adjuvantes

La plupart des auteurs n'accordent pas grande valeur à la présence d'oligo-éléments en clinique. Pourtant, des observations intéressantes sont rapportées par HILLER (41) utilisant le cobalt. L'association de vitamines autres que C est discutée. L'effet de la pyridoxine semble indubitable dans l'observation de ANDRE (1). Nous avons vu d'autre part, la place que tient pour beaucoup la vitamine C dans l'hématopoïèse.

Les eaux ferrugineuses sont d'un appoint indéniable, en particulier dans la chlorose (BLANQUET, 7). Elles contiennent en règle de 15 à 20 mgr. de fer par litre, mais ne sont actives qu'au griffon seulement.

L'apport de sang par transfusion est un excellent traitement palliatif mais doit toujours être associé au fer, de même que l'arrêt d'une fuite sanguine décelable.

Quand au régime (BEL, 3), il ne peut seul améliorer totalement une anémie sidéroprive (CHODOS).BEL (3) rappelle enfin le rôle nocif de certaines thérapeutiques associées.

...

Les voies d'introduction

La voie buccale est sans conteste la plus utilisée, la plus maniable et la plus efficace dans la majorité des cas (OSSIPOWSKI - POUMAILLOUX). Les doses signalées plus haut sont importantes et obligent au fractionnement. La dose totale importe moins puisque la surcharge n'est pas possible per os. Nous discuterons plus loin la durée du traitement. Les préparations de sels ferreux sont en règle bien supportées : les intolérances sont essentiellement une expression digestive (BATHERMAN) : douleurs gastro-intestinales, brûlures épigastriques, nausées ou vomissements, anorexie, qui obligent à fractionner les prises au moment des repas. Les troubles intestinaux à type de constipation ou de diarrhée ont été signalés.

La voie parentérale est d'emploi plus récent.
Elle présente des avantages certains. L'absorption est supprimée, presque tout le fer est retenu, en quantité strictement connue et dosable. Par cette voie le fer aurait une action simultanée sur l'hématopoïèse (48), action en fait plus théorique que réelle aux doses thérapeutiques.

La voie intra-veineuse a été longtemps délaissée après l'échec des sels ferriques et ferreux, ces derniers étant mal tolérés. Mais on a recours maintenant à des complexes de fer non ionisés, comme le sel sodique de l'acide méthylbutyro ferrique, ou au fer colloïdal (14, 64, 31) sous forme de saccharate, de lactate, ou de cacodylate. Leur posologie doit être très stricte : de 50 à 100 mgr. par injection, pour une cure totale de 1 à 2 gr. Mais les incidents, bien étudiés par BROWN et MOORE (13) à type de douleurs et de thromboses, et les accidents précoces ou tardifs, allant des simples céphalées au collapsus et à l'encéphalopathie, voire à la mort, ont fait abandonner cette voie par certains (BEL).

La voie intra musculaire a récemment pris de l'importance grâce à l'emploi du complexe fer-dextrane (3, 33, 76) efficace et peu toxique, toléré jusqu'à 500 mgr. par injection, et qui est utilisé par cure de 8 à 10 injections de 200 mgr.

...

Les incidents de cette voie d'administration sont des douleurs et des tatouages au point d'injection. Les accidents sont identiques à ceux de la voie veineuse, de même que les rares anuries et le danger de surcharge, qui exigent une posologie strictement calculée.

Les indications de la voie parentérale doivent être rigoureuses et sélectionnées. Elles se réduisent en fait aux contre-indications du traitement per os, ou plus souvent à ses échecs par non résorption ou intolérance.

L'administration par voie rectale a été rejetée par la plupart des auteurs. On a vu pourtant que le colon était le siège d'une absorption certaine. Les études de GAJDOS (25) avec le fer radio-actif sur le lapin et l'action de l'acide ferrigluconique sur le fer plasmatique chez l'homme prouvent que cette résorption existe.

LE TRAITEMENT DES ANEMIES HYPOCHROMES PAR LE CHLORURE FERREUX.

Nous avons montré plus haut que le sel ferreux était la seule forme absorbable chez l'homme en quantité satisfaisante.

Le fer doit en effet subir dans le tube digestif une ionisation et une réduction aboutissant à l'état ferreux.

Le choix du chlorure ferreux se justifie pleinement car ce sel représente le seul composé physiologiquement absorbable directement.

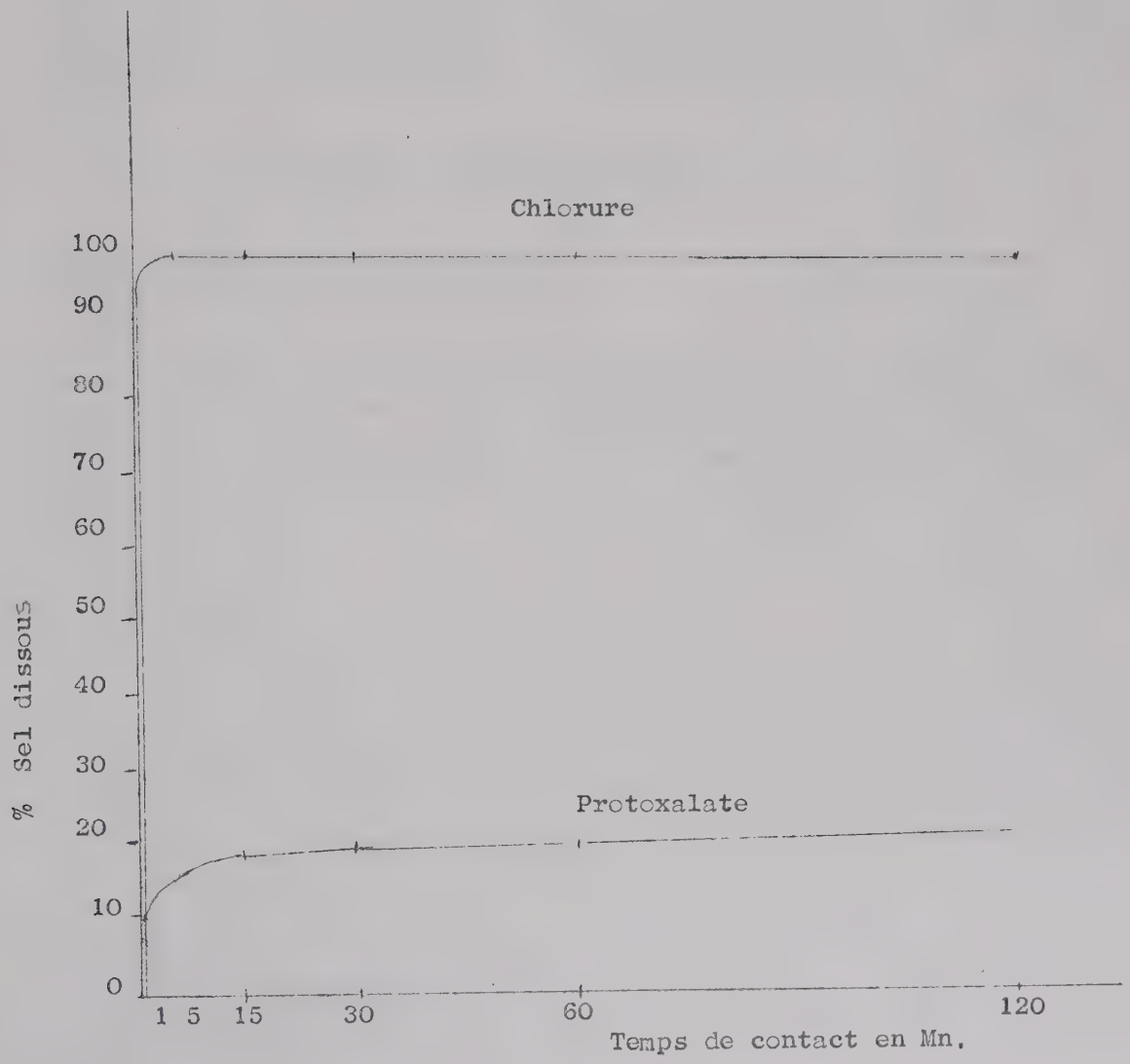
REIMANN et FRITSCH, examinant l'action du suc gastrique sur toute une série d'aliments, montrent qu'une partie du fer s'ionise.

L'acide chlorhydrique de l'estomac intervient en tant que facteur majeur de l'ionisation et de la réduction du fer. Il forme en effet, du chlorure ferreux, hautement absorbable, et qui, de plus agirait à son tour pour exciter la sécrétion chlorhydrique (4, 45, 73).

...

COURBE D'IONISATION DU FER DE DIFFERENTS SELS

FERREUX EN MILIEU GASTRIQUE ARTIFICIEL A 37°



Dissociation ionique du chlorure ferreux

Nous avons signalé de nombreuses fois ci-dessus, et l'accord de tous les auteurs est total en ce sens, que le premier stade de l'absorption intestinale du fer ne peut débuter que si ce dernier est ionisé. Plus la solubilité et plus l'ionisation du composé martial sont grandes, plus on a de chances de favoriser son passage à travers la paroi intestinale.

Nous avons par conséquent établi la courbe d'ionisation du chlorure ferreux en milieu gastrique dans les conditions physiologiques, c'est à dire à la température corporelle. Comme le montre l'abaque, l'ionisation est immédiate et totale, ce qui réalise les conditions optima pour une meilleure absorption possible.

Stabilisation du chlorure ferreux

- Instabilité du chlorure ferreux

Le chlorure ferreux est malheureusement très instable en solution, se transformant plus ou moins rapidement en chlorure ferrique dont l'activité physiologique est naturellement beaucoup moins bonne. C'est pourquoi il a été nécessaire de la stabiliser.

- Stabilisation

Elle peut être réalisée grâce à l'association d'acide citrique et de glycérine, comme le montre le tableau ci-joint portant les résultats des dosages mensuels effectués sur des solutions conservées à 20°

...

Age des Solutions en mois	Cl2 Fe + Ac. Ascorbique			Cl2 Fe + Ac. Ascorb. + Glycérine (25 à 35%)			Cl2 Fe + Ac. Ascorb. + Ac. citrique 2-3%		
	Teneur en		Aspect de la solution	Teneur en		Aspect de la solution	Teneur en		Aspect de la solution
	Fe ++ (gr.%)	Ac.Ascorb (gr.%)		Fe ++	Ac.Asc.		Fe++	Ac.Asc.	
0	10	20	Verte limpide	10	20	Verte limpide	10	20	Verte limpide
1	10,1	12	Jaune verte	10,1	17	"	10	19	"
2	8,8	7,2	Jaune rouille dépôt de Fe +++	10	15,2	Verte jaune	10,2	19	"
3							10,1	18,5	"
4							10,1	18,5	Limpide Verte Jaune
5									
11									
12									

...

e des lutions en s	Cl2 Fe + Acide ascorbique + Acide citrique + Glycérine					
	Conservation température de Laboratoire			Passage à l'étuve à 37°		
	Teneur en		Aspect de la Solution	Teneur en		Aspect de la Solution
	Fe ++ (gr.%)	Ac.Ascorb. (gr.%)		Fe ++	Ac.Asc.	
0	10	20	Verte limpide	10	20	Verte limpide
à 10	du numéro 1 au numéro 10 résultats identiques		Même aspect de 1 à 10	1 à 10 résultats identiques		Même aspect de 1 à 10
11			"	10	16	"
12	10,1	19	"			

- Justification de la présence d'acide citrique. Son rôle.

L'acide citrique permet de renforcer le pouvoir réducteur et l'acidité de la solution. Il s'est révélé indispensable pour assurer la stabilité de la solution, comme le montre le tableau ci-dessus.

Or, l'acide citrique peut être considéré comme un inhibiteur de l'absorption du fer puisqu'il forme avec ce métal un complexe difficile à rompre, donc difficilement absorbable (SCHAPIRA-DREYFUS). Mais dans la solution que nous avons expérimentée, la formation de ce complexe ne peut avoir lieu à cause de l'acidité du milieu, de la faible teneur en acide citrique, de son pouvoir réducteur, de la présence des ions chlore.

- Le rôle de l'acide ascorbique a été largement démontré dans un chapitre précédent. Il entre dans la composition de notre solution.

Conclusions

Grâce au truchement de l'acide citrique, la solution de chlorure ferreux peut être considérée comme stable et valable du point de vue pharmacologique.

Signalons que dans notre étude, des échantillons comportaient également un " compartiment " d'extraits hépatiques contenant de la Vitamine B12 ; mais nous ne nous sommes pas attachés à cette action couplée à celle du fer, que seul nous avions en vue.

...

LE CHLORURE FERREUX EN EXPERIMENTATION ANIMALE

RECHERCHE DE LA TOXICITE SUR LA SOURIS ET LE RAT

1°/ Toxicité aiguë

Conditions d'expérience.

Deux lots homogènes de dix animaux nourris à la provende avec eau à volonté.

Souris : 5 mâles et 5 femelles de la lignée Swiss dont l'âge moyen est de 2 mois et le poids moyen de 20 gr.

Rats : 5 mâles et 5 femelles de la lignée Wister pèsent 180 gr. en moyenne et âgés de 2 mois.

Technique.

Liquide injecté : chlorure ferreux.

Voies : per os et intra péritonéale.

Durée de l'observation : 7 jours.

Résultats.

La DL50 est exprimée en ml / Kg.

Voie intra-péritonéale

Animaux / Substance	Souris	Rats
FER	3,78 ml/Kg	3,03

...

Voie orale

Substance \ Animaux	Souris	Rats
FER	22,7 ml/Kg	29,3

Interprétation

Cette substance est plus toxique par voie intra péritonéale que par voie orale. Le rat est moins sensible que la souris par voie orale et plus par voie intra péritonéale.

La DL50 à retenir par voie orale est donc celle de la souris 22,7 ml/Kg.

Indice thérapeutique

Nous admettons que la dose efficace chez un enfant de 20 kg. est de 10 ml. de la préparation par jour.

DL50 = 10 ml 20 kg. = 0,5 ml/Kg dans ce cas

$$IT = \frac{DL50}{DL50} = 52,4$$

Notons cependant que le calcul de l'indice thérapeutique n'est pour ce cas précis que théorique puisque le médicament est prescrit à doses répétées.

2°/ Toxicité chronique à moyen terme

Les conditions d'expérience sont les mêmes mais les souris ont ici 3 mois et pèsent 25 gr. en moyenne, les rats, de même âge moyen pèsent 200 gr.

Le même liquide est donné par voie orale uniquement, aux doses de 5 ml/kg pendant 60 jours. L'examen clinique des lots est pratiqué toutes les semaines, le relevé des poids toutes les quinzaines et l'autopsie de tous les animaux termine au 60e jour l'expérimentation.

...

Résultats

- Variations pondérales absolues (en gr.)

Lots / Animaux	Témoin	Fer
Souris	7,1	6,8
Rats	23	21

- Variations pondérales relatives

Lots / Animaux	Témoin	Fer
Souris	28%	27%
Rats	11%	10%

L'examen clinique ne révèle aucune différence entre les lots.

L'autopsie finale de tous les animaux ne révèle également aucune différence entre les lots.

Interprétation

Dans les conditions de l'expérience le produit n'est pas toxique. Or, si nous comparons cette dose de 5 ml/kg pour le Fe Cl2, à celle prescrit chez l'enfant (10 ml/20 kg, soit 0,5 ml/kg au maximum), nous constatons qu'elle est 10 fois plus élevée.

...

LE ROLE DU CHLORURE FERREUX DANS LA PREVENTION DE L'ANEMIE DU PORCELET A LA MAMELLE.

- L'anémie du porcelet à la mamelle.

Définition : C'est une anémie hypochrome sévissant chez le porcelet nourri exclusivement au lait maternel et due à une carence d'apport en fer. Signalons qu'elle a aussi été identifiée chez l'agneau (THOMAS et WHEELER) et le veau (KNOOP et WASHBURN) nourris exclusivement au lait de vache.

Etiologie : Le lait de la truie ne contenant que très peu de fer pendant la période de lactation, les porcelets ne peuvent utiliser que leur réserve constituée pendant la vie intra utérine ; toutefois, cette réserve n'est suffisante que pour environ 2 semaines, parfois même moins. Si donc, à partir de ce moment, les porcelets ne peuvent pas se procurer du fer, n'étant pas laissés en liberté, ils ne peuvent en récolter avec des parcelles de terre ferrugineuse, ils s'anémient. Toute une série de faits cliniques et expérimentaux établissent le rôle de la carence en fer.

Symptômes : L'affection, signalée pour la première fois en Angleterre par GERVAY et CRIGHTON, apparait chez les porcelets de 3 semaines élevés dans des porcheries modernes aux enceintes fermées, aux parquets cimentés et ne recevant que du lait maternel. Elle sévit surtout sur les portées issues de truies nourries au moyen d'aliments industriels. Au point de vue clinique, les porcelets semblent habituellement bien développés mais au moindre effort ils présentent de l'asthénie, de la dyspnée, ils peuvent à peine se tenir debout. Les muqueuses et la peau sont pâles, il n'est pas rare de voir apparaitre des oedèmes.

Lésions : Outre celles générales de l'anémie, il existe une dilatation des cavités cardiaques, un épanchement séreux et jaunâtre intra-thoracique et abdominal, des foyers de dégénérescence graisseuse, dans le foie et les reins, parfois d'autres épanchements séreux. Il peut persister après guérison une cirrhose du foie.

...

Pathogénie : Le lait est pauvre en fer, à lui seul il est insuffisant pour assurer les besoins de la chromogénèse et pour compenser la chute d'hémoglobine qui s'observe normalement dans les quinze premiers jours de la vie. Elle tombe de 11 gr. à 8 gr.% et se relève avant le 10e jour chez l'animal élevé en pâturage. Les troubles apparaissent quand le taux tombe à 6 gr.%. Il peut descendre jusqu'à 2gr.% alors que le nombre de globules rouges reste normal, d'où l'hypochromie. La déglobulisation est plus tardive.
La mort peut survenir brusquement en 10 à 15 jours par insuffisance cardiaque, elle peut être plus tardive. Si les porcelets atteignent 6 semaines, ils s'acheminent progressivement vers la guérison mais ils restent longtemps débiles.

Pronostic : Il est grave en raison de la mortalité élevée, estimée à 35% aux Etats-Unis, d'autant que les sujets qui guérissent se développent mal et sont plus réceptifs aux infections.

Besoins en fer : ils se situent entre 20 et 100 gammas.

Anémies hypochromes particulières.

Certains oligo éléments comme le cuivre et le cobalt sont nécessaires à la chromogénèse. Leur carence d'apport peut chez le porcelet, contrairement à l'homme, être à l'origine d'une anémie hypochrome ou aggraver une anémie ferriprive.
Les besoins journaliers en cuivre se situent entre 2 et 10 gammas. On comprend donc le rôle important que peut jouer le compartiment cuivre-cobalt-dans cette anémie, mais les carences en ces deux métaux sont beaucoup moins fréquentes que la carence martiale.

Composition du compartiment fer

Chlorure ferreux	10 gr.
Acide ascorbique	20 gr.
Acide citrique	2 gr.
Saccharose	70 gr.
Extrait d'ananas	5 ml.
Eau distillée q.s.p	1 l.

...

Conditions d'expérience

L'expérimentation a lieu dans des villages du Centre-Est de la France.

La maladie était apparue dans des porcheries du type élevage familial ou semi-industriel, possédant toutes des sols cimentés. L'étude comportent six portées réparties en 3 lots.

- Résultats cliniques et hématologiques au jour N°1 avant tout traitement.

Lots	N° de portée	Nbre. d'animaux	Examen clinique	Taux d'hémoglobine moyen		
				selon gravité	par portée	par lots
Recevra du Fer	1	7	Anémie franche 5 Anémie légère 2	40% 65%	47%	39%
	2	10	Anémie légère 0 Anémie franche 10	35%	35%	
Témoin ne recevra rien	1	7	Anémie légère 2 Anémie franche 5	60% 35%	42%	40%
	2	10	Anémie franche 10	40%	40%	

L'âge des porcelets, de 18 à 22 jours, est sensiblement le même pour les différentes portées.

Le lot A reçoit deux fois par jour, par voie orale, pendant 20 jours, 2 ml. du compartiment fer.

Le lot B reçoit dans les mêmes conditions 2 ml. du compartiment fer.

Le lot C ne reçoit que le lait maternel.

...

- Résultats cliniques et hématologiques au jour 10 et au jour 20.

Lot témoin

Jours	Portées	Examen clinique	Taux moyen de Hb
N° 10°	1	-Morts 1/7 : Anémie franche au jour n°1 Anémies franches 6/7 2 An. légères au jour n°1 4 An. franches au jour n° 1	35%
	2	-Morts 2/10 -An. franche 8/10	
N° 20°	1	-Morts 3/7 : An. franches au jour n°1 An. franches 4/7 : 2 An. légères au jour n°1 2 An. franches au jour n°1	31%
	2	- Morts 5/10 - An. franches 5/10	

Ainsi sans traitement, la maladie entraine :

- une mortalité de 42% chez les portées moyennement atteintes à la 3e semaine.
- une mortalité de 50% chez les portées présentant une forte anémie.
- une aggravation des symptômes chez les porcelets les moins atteints.
- une diminution du taux d'hémoglobine

J. N°1 (3e semaine) 40%

J. N°10 (4e-5e semaine) 35% chez les suivants

J. N°20 (6e semaine) 31% chez les suivants

Lot traité par chlorure ferreux

Jours	Portées	Examen clinique	Taux moyen de Hb
N° 10	1	Rétablis 2/7 (An.légères au jour n°1). Anémies légères 3/7 (An.franches au jour n°1). Anémies franches 2/7 (An.franche au jour n°1).	58%
	2	Rétablis 2/10 An. légères 5/10 An. franches 3/10	
N° 20	1	Rétablis 7/7	82%
	2	Rétablis 10/10	

Le traitement à l'aide du fer :
- Evite toute mortalité, assure une nette amélioration en une semaine et demie, assure la guérison en trois semaines, permet une remontée du taux d'hémoglobine à une valeur voisine de la normale.

CONCLUSIONS GENERALES

Le compartiment Fer se révèle être efficace contre l'anémie du porcelet à la mamelle.

...

LE ROLE DU CHLORURE FERREUX DANS LA PROPHYLAXIE DE L'ANEMIE HYPOCHROME EXPERIMENTALE DE NUTRITION DU POUSSIN.

L'étude comporte cinq lots d'animaux répartis comme suit :

- 1 lot témoin sain nourri à la provende habituelle.
- 1 lot témoin anémique soumis à une alimentation sans fer.
- 1 lot traité par le fer réduit + acide ascorbique.
- 1 lot traité par le chlorure ferreux + acide ascorbique.

Lot témoin sain - Références

Conditions d'expérience.

Lots de dix poussins de race Bresse blanche, dont l'âge et le poids moyen sont respectivement de 4 jours et 50 gr., nourri aux gâteaux Provimi, observé pendant vingt jours.

Tous les 4 jours on relève : Poids, Numération globulaire, Hémoglobine, Valeur globulaire et richesse globulaire.

Résultats.

Le poids moyen au 4e, 8e, 12e, 16e et 20e jour est de :

50, 103, 148, 182, 215 gr.

La variation pondérale journalière moyenne est de :

$$\frac{215 - 50}{16} = 10,3 \text{ gr.}$$

La moyenne des autres éléments hématologiques est la suivante :

- globules rouges : 3,5 à 3,8 millions/mm3
- taux d'hémoglobine : 90 à 100% (comparé à l'homme)
- valeur globulaire : 1

Lot témoin anémique

Conditions d'expérience.

Lot de 10 poussins de race Bresse blanche, âgé de 4 jours en moyenne et pesant 50 gr., observés pendant 20 jours.

L'alimentation comporte : Eau à volonté

...

Gâteau composé de :

- lait 1 l.
- phosphate bicalcique RP 2,5 gr.
- acétate de cuivre RP traces
- gélatine RP 10 gr.

On note les mêmes éléments que précédemment, tous les 4 puis tous les 2 jours.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Jours	Poids moyen	Globules rouges millions/mm3	Taux d'hémoglob.	Valeur globulaire	Richesse globulaire M/mm3
4e	50 gr.	3,55 à 3,78	90 à 100% comparé à l'homme	1	3,55 à 3,78
8e	81	3,53 à 3,79	90 à 95%	0,90 à 0,95	3,15 à 3,59
12e	117	3,51 à 3,75	65 à 75%	0,63 à 0,74	2,23 à 2,79
16e	128	3,40 à 3,61	50 à 60%	0,51 à 0,62	1,70 à 2,16
18e	115	3,21 à 3,50	40 à 45%	0,42 à 0,46	1,49 à 1,73
20e	103	2,77 à 3,20	30 à 45%	0,33 à 0,49	1,17 à 1,89

Interprétation

- le poids croît du 4e au 16e jour, avec une variation pondérale journalière moyenne de 6,5 gr. (inférieure au témoin). A partir du 16e jour, c'est à dire lorsque le taux d'hémoglobine tombe en dessous de 50% et que l'anémie hypoglobulique s'installe, le poids diminue.
- les globules rouges sont identiques du 4e au 18e jour. L'anémie hypoglobulique apparait après cette date.
- le taux d'hémoglobine décroît régulièrement du 12e au 20e jour, de 95 à 30 ou 40%.

...

En conclusion ,

Le régime semble donner les résultats escomptés. Apparition d'une anémie hypochrome en 12 à 14 jours avec chiffres significatifs. Ne pas poursuivre l'expérience au delà de 16 jours, en raison de l'apparition d'une anémie hypoglobulique.

Lot anémique traité par le Fer réduit-ascorbique

Conditions d'expérience.

Age moyen de 4 jours, poids moyen 50 gr.

L'alimentation comporte : Eau à volonté

Gâteau composé de :

lait		1 l.
phosphate bicalcique	RP	2,5 gr.
Acétate de cuivre	RP	traces
Gélatine	RP	10 gr.
Fer réduit		200 mg.
Vitamine C		400 mg.

L'expérimentation dure 16 jours. Les mêmes examens que précédemment sont pratiqués tous les 4 jours puis tous les 2 jours.

Résultats

Ils sont en tous points identiques à ceux obtenus dans l'anémie hypochrome expérimentale de nutrition (lot anémique sans traitement).

Conclusions

L'association Fer réduit-Acide ascorbique n'évite pas l'apparition de l'anémie hypochrome expérimentale du poulet.

Lot traité par le Chlorure ferreux-Ascorbique

Conditions d'expérience.

Chaque animal possède les mêmes caractéristiques que ceux du lot précédent. Dans l'alimentation, le chlorure ferreux (200 mgr.) remplace le fer réduit. Les examens sont pratiqués aux mêmes dates, pendant 16 jours.

...

Jours	Poids moyen	Globules rouges M/mm3	Taux d'hémo-globine	Valeur globulaire	Richesse globulaire M/mm3
4e	50 gr.	3,6 à 3,85	90 à 100% (comparé à l'homme)	1	3,6 à 3,85
8e	92	3,5 à 3,8	90 à 100%	1	3,5 à 3,8
12e	131	3,6 à 3,8	90 à 95%	1	3,6 à 3,8
16e	152	3,5 à 3,7	85 à 95%	0,95 à 1	2,8 à 3,7

Interprétation

Le poids croît du 4e au 16e jour avec une variation pondérale journalière moyenne de 8,5 gr. Ce poids, tout en étant inférieur à la normale (10,3) est supérieur à celui du lot Fer réduit-Ascorbique (6,5).

Les globules rouges : leur nombre est normal et stationnaire.

Le taux d'hémoglobine est normal du 4e au 12e jour.

Quelques sujets (3 sur 10) présentent le 16e jour un taux de 85%.

Conclusions

Le chlorure ferreux-ascorbique prévient l'anémie hypochrome expérimentale du poulet.

CONCLUSIONS GENERALES

Il ressort de notre expérimentation que :

- le fer réduit ne prévient pas l'anémie hypochrome expérimentale de nutrition du poulet.
- le chlorure ferreux-ascorbique prévient cette anémie.

L'EXPLORATION PAR LE FER RADIO-ACTIF

Elle a permis une compréhension plus complète du mécanisme de l'hématopoïèse. Elle utilise des méthodes diverses (SCHAPIRA 76) qui suivent la destinée du fer des hématies et du plasma.

Ces diverses épreuves ne figurent pas dans notre étude car elles ne sont pas anodines en clinique humaine et nous en donnons brièvement les raisons :

Il est en premier lieu bien difficile de se procurer une solution radioactive de chlorure ferreux stable.

D'autre part, le fer radio-actif présente des dangers chez l'homme car sa période est longue et l'irradiation est importante.

Le fer radio-actif est plus toxique que le carbone radio-actif par exemple.

Il est difficile de prévoir la quantité de fer radio-actif absorbé car dans une anémie très ferriprive l'absorption est massive alors que dans une anémie faiblement ferriprive l'absorption est moins forte.

Après la prise de fer radio-actif, l'irradiation médullaire est massive, totale et diffuse, et dure deux jours au minimum.

Le fer radio-actif est stocké dans les organes de réserves mais il est possible qu'il ne le fasse pas de façon homogène, réalisant ainsi une irradiation maxima en un point précis.

Pour toutes ces raisons, les épreuves radio-actives n'ont pas été faites, et ceci d'autant plus qu'on possède en clinique, un excellent test diagnostic, l'épreuve d'hypersidérémie provoquée.

...

INTERET DU CHLORURE FERREUX EN THERAPEUTIQUE MARTIALE - PREUVES CLINIQUES ET HEMATOLOGIQUES.

Notre étude porte sur cinquante observations recueillies dans le Service du Docteur DURAND à l'Hôpital de Pontoise. Celles-ci se divisent en deux groupes :

41 anémies hypochromes se composant de :

28 hypochromies globales (atteinte hématologique totale).

13 hypochromies partielles ou larvées.

9 anémies normochromes permettant la comparaison.

L'éventail de ces dossiers comporte des étiologies très variables, des sujets de tous âges avec pourtant majorité de nourrissons et de jeunes enfants.

Remarques générales

- L'action du traitement est jugée sur l'état clinique et le bilan hématologique comportant l'étude des globules rouges, de la valeur globulaire, de l'hémoglobine, du fer sérique avec épreuves d'hypersidérémies provoquées, volume globulaire moyen dans certains cas et réticulocytose.

- La durée moyenne du traitement a été de 30 jours pour les anémies hypochromes et de 20 jours pour les normochromes, ce qui peut paraitre court selon certains auteurs (SCHAPIRA-DREYFUS) mais qui permet néanmoins de juger des effets thérapeutiques avec la solution de sel de fer employé. Rappelons que JASINSKI et ROTH édictent la loi de proportionnalité entre la profondeur de l'anémie et la durée du traitement. Ils pensent en outre qu'après guérison, 6 semaines sont encore nécessaires pour reconstituer les réserves, point que nous n'avons pas vérifié, d'autant que l'exploration précise des réserves est difficile en clinique.

- Les doses moyennes, évaluées en mgr. par Kg. , ont été de 5 mgr. ce qui semble correspondre aux doses généralement admises (SCHAPIRA, 76).

...

- Les critères hématologiques utilisés pour la classification de nos cas tiennent compte des variations physiologiques selon l'âge, le sexe, en particulier pour l'hémoglobine et le fer sérique (SCHAPIRA,76).

Tolérance du chlorure ferreux

On a reproché aux sels ferreux d'avoir per os des inconvénients digestifs (BATHERMAN ; KERR ; et DAVIDSON),

- douleurs gastriques, brûlures, nausées, vomissements, anorexie d'une part,
- constipation ou diarrhée d'autre part.

Il peut être intéressant de fractionner la prise, au début ou au milieu du repas, ou même après les repas, sans diminuer sa valeur thérapeutique.

On peut juger l'aspect des selles. Dans les hypochromies franches, elles ne sont pas noires, alors qu'elles contiennent des résidus dans les atteintes plus discrètes, d'autant plus s'il se forme des composés insolubles.

Nous ne relevons chez nos cinquante malades que 2 intolérances légères.

- la première dans une anémie hypochrome clinique chez un enfant, qui a eu un discret syndrôme diarrhéique ayant cédé spontanément en poursuivant le traitement.

- la seconde lors d'une malformation rénale infectée où nous avions relevé pendant les premiers jours des vomissements (encore faut-il faire la part de l'insuffisance rénale en cause avec azotémie augmentée).

Signalons enfin que le goût du soluté ne semble gêner ni adultes ni enfants.

...

PREUVES HEMATOLOGIQUES

Nous avons résumé ci-après les résultats globaux de notre étude sous forme de tableaux.

Nous remarquons tout d'abord que les critères classiques exigés par certains auteurs (SCHAPIRA) pour parler de guérison totale nous paraissent un peu sévère pour juger la valeur d'une thérapeutique car ils tiennent compte de la reconstitution complète des réserves.

Il faudrait obtenir 5 millions de globules rouges, 15 gr. d'hémoglobine et un fer sérique au-dessus de 90 γ . Nous avons du élargir un peu ces chiffres, d'autant que les variations selon l'âge et le sexe ne sont pas négligeables.

Résultats du traitement par le chlorure ferreux

Action thérapeutique	Anémies hypochromes 41 cas		Anémies normochromes 9 cas	
	Nbre.de cas	%	Nbre.de cas	%
Très bonne	2	4,87%		
Bonne	11	26,83% 78,04%		
Moyenne	11	26,83%		
Faible ou dissociée	8	19,51%		
Très faible ou dissociée fortement	4	9,75%	2	22,22%
Nulle	5	12,19%	7	77,78%

L'analyse générale de ces résultats permet de noter que :

- l'action est quasi toujours nulle dans les anémies normochromes, ce qui ne fait que confirmer des notions bien classiques.
- les résultats sont très appréciables dans les anémies hypochromes.

...

TABLEAU DE L'EXPERIMENTATION

CLASSIFICATION : HYPOCHROMES

1- Atteinte globale : 28 cas

ossier		Etiologie	Fer Sérique 1	Fer Sérique 2	Hématies 1	Hématies 2	V G 1	V G 2	Hémo-glob.	Epreu-ve sur-charge	Sidéro-phi-line	Micro-cytose	Traitement DOSE (mgr./ Kg)	Traitement DUREE Jours	TOLERAN
a Hoor.68 ans	♂	cirrhose	↙	—	↘	↗	↙	→	↗	−			4	20	B
ÉE Marie 70	♀	néo	↙				↙	↘	\	−			2	30	B
ERU A. 46	♀	leucose	↙		↘	↗	↙	↘	↗	+			2,3	25	B
JT G. 59	♂	carence	↙				↙	→	↗		50 350 400	−	2 puis 4	30	B
IGN P. 74	♂	carence	↙	↗	↙	↗	↙	↗	↗			−	2,2	32	B
LPO 47	♀	intoxic.	↙	↗	↙	↗	↙	→	↗				2	70	B
JAME A. 86	♀	biermer	↙	↗	↙	↗	↙	↘	↗	−		−	1 puis 2	75	B
PPE A. 68	♂	carence	↙	↗	↙	↗	N	↘	↗			−	1 puis 4	30	B
IL 67	♀	carence	↙	↗	↙	↗	↙	↘	↗			−	3	36	B
IB R. 19 mois	♀	prématuré	↙	↗	↙	↗	↙	↗	↗				11,4 5	50	B
FRANC. 2ans1/2	♀	An.Chron.	↙	↗	N	→	↙	↗	→			+	4	24	diarrh
S. D. 9 mois	♂	infection	↙	↗	N	→	↙	↗	↗	+			5,5 4	48	B
IK J. 15 mois	♂	An.Chron.	↙	↗	N	→	↙	↗	↗	+	65 350 415	+	4	15	B
I. P. 8 mois	♂	grippe	↙	↗	N	↗	↙	↘	→	−			4	20	B
ERI P. 14 mois	♂	diarrhée	↙	→	N	→	↙	→	↗	++		+	6,1	24	B
ER. J. 11 mois	♂	diarrhée	↙	→	N	→	↙	→	→	++		−	5,5	9	B
. 11 mois	♂	otite	↙	↗	N	→	↙	→	→	++		+	6,2	27	B
. P. 9 mois	♂	antrite	↙	↗	N	↗	↙	↗	↗	++		+	6,2	16	B
.Pat. 9 mois	♀	antrite	↙	↗	N	↗	↙	→	↗			+	7,2	20	B
B.H. 19 mois	♂	prématuré	↙	↗	N	↗	↙	↗	↗	+			9,2 puis 5	50	B
. 8 mois	♀	otite	↙	↗	N	→	↙	↗	↗	++		+	7	20	B
HOLL. B. 12m	♂	An.Chron.	↙	↗	N	↗	↙	↗	↗	+		+	5,8	50	B
RES A. 62 ans	♂	carence	↙	↗	↙	↗	N	→	↗			−	2,2	32	B
G. 12 mois	♂	An.Chron.	↙	↗	↙	→	↙	→				+	2,8	24	B
U. Y. 15 mois	♂	angine	↙	↗	N	↗	↙		↗	++		+		4	B
MGART.15 mois	♂	otite	↘	↗	↗	→	↙	↗	↗		25 450 475	+	5	20	B
. 9 mois	♂	Malform.R.	↙	↗	↘	↗	↙	→	↗	++	35 500 535	+	6,2	42	vomiss

2- Atteinte partielle : 13 cas

UVER J. 18 mois ♂	otite	N	↗	↘	↗	↘	↗	↗			-	8	21	B
OURN. J. 1 mois ♂	ictère	N		↘	↗	↘	↗	↗				5 puis 9	27	B
OURGE.J.45 ans ♀	I.V.D.		↗	N	→	N	↘	↗			-	2	14	B
ERN.A. 54 ans ♂	Néo	N	→		→	↘	→	↗			-	2	20	B
OHR. M. 75 ♀	épistaxis	↘	↗	↘	↗			↗		75 200 275	-	2,2	60	B
GUIC. G. 70 ♂	Ethyl	N	↗	↘	→	↘	→	→			-	2,5	23	B
RUCQ A. 49 ♀	Néo	↘	↗		↘			↘		50 300 350		2	3	B
IIB. A. 11 ans ♀	An.Chron.	N	→	↘	↗	↘	↗				+	2,4	34	B
NHUIM 14 ♀	An.Chron.	N		N	→	↘	↗	↗				1,7	24	B
64 ♂	cirrhose	↘	↗	↘	↗	↘	→	↗				2	31	B
NI 5 ♀	An.Chron.			↘	↗	↘	→	↗				3	26	B
R 2 1/2 ♂	Infection				↗	↘	↗	↗				4	21	B
R 1 1/2 ♀	Infection				↗	↘	↗	↗				5	21	B

3- Résultats totaux

								Moyenne	Moyenne	
sitifs		28	26	19	33	12	15	5 mgr/Kg	30 jours	39
gatifs ou nuls		7	15	21	7	4	12			2

CLASSIFICATION : NORMOCHROMES

DERRIE 20 ans	♀	Malform.R	↘	↗	↘	→		↘	↘			-	1,8	6	
HELLI L. 73	♂	Ictère	N	↘	↘	→		→	→			-	1 puis 4	17	
GIGA E. 74	♂	Néo	N	→	↘	→		↗	↗			-	1,8	16	
HARZIC M. 73	♀	Sénilité	N	↘	↘	→		→	↗			-	2	15	
CHES 48	♂	Hémorragie	N	↘	↘	↗		→	↗		150	-	2,5	60	
LERO. E. 63	♀	Biermer	↗	↘	↘	↗	↗	→	↗		0	-	2	2	
SIMON. S. 58	♀	P.S.F.	N		↘	↘	N	→	→			-	2	28	
NICO. 74	♂	Néo	N puis ↘	↘	↘	↘	N	→	↘		0		3 puis 4	10	
AN.. 5	♀	Epilepsie	↗	↘	N	↗	N	→	→			+	3,3	23	
TOTAUX	Positifs		1		4		2		5			1	Moyenne	Moyenne	
	Négatifs		7		5		7		4			7	3 mgr.	20 jours	

N.B. Les flèches indiquent le sens de la modification des éléments en cause

(1)- avant traitement
(2)- après traitement

N- dosage normal

B- bonne tolérance

Les cases vides correspondent à des dosages non pratiqués ou douteux, qui n'ont pu êt
vérifiés.

En effet, il y a 31,5% de bons et très bons résultats, et dans 26,8% une action moyenne. Dans 20% des cas encore existe une action relative mais indéniable, donc en tout 78,04% positifs.

Une preuve formelle se dégage d'emblée de ces résultats globaux : la solution de chlorure ferreux est bien absorbée.

Nous allons montrer dans quelles conditions le traitement agit sur les divers éléments hématologiques.

Hématies

Le gain est très appréciable dans 26 cas sur 41 d'anémies hypochromes. Dans 13 cas le chiffre est inchangé, essentiellement dans les hypochromies chroniques, post infectieuses et au cours de deux syndrômes diarrhéiques. Ici intervient sans doute la notion de durée du traitement. Il doit être plus prolongé dans ces cas qui ont dans l'ensemble bien réagi au traitement mais où tous les éléments du tableau hématologique ne sont pas encore normalisés.

Le chiffre des globules rouges a enfin baissé dans deux cas de cancer. L'hémorragie persistant, seul le traitement étiologique peut amener la réparation de l'anémie. Notons à ce propos que les transfusions sanguines ne sont pas inutiles dans l'hypochromie car le fer apporté par cette voie est utilisé.

Les épreuves d'hypersidérémie et les dosages de fer sérique le prouvent abondamment.

L'action est inconstante (4/5) dans les anémies normochromes.

Valeur globulaire

Le gain est appréciable mais souvent plus modéré. Par contre, la valeur globulaire n'a baissé que deux fois (un cancer et une insuffisance cardiaque).

Elle reste inchangé dans les anémies normochromes.

...

Fer sérique

C'est pour cet élément que les résultats sont les plus probants. Sa valeur a augmenté dans 28 cas, pour les autres elle est restée inchangée, à $\pm$ 10 gammas. Elle n'a pas diminué une seule fois. Le chlorure ferreux est donc bien absorbé. Notons que les variations nycthémérales peuvent être éliminées, les prélèvements ayant été pratiqués aux mêmes heures.
Le Fer sérique a baissé dans 7 cas sur 8 d'anémies normochromes.

Epreuve d'hypersidérémie provoquée

Examen capital auquel nous réservons un chapitre spécial.
L'épreuve a été faite 22 fois, par voie orale, dans des hypochromies, sur des sujets témoins et avec le fer réduit. Elle n'a pas été pratiquée dans les anémies normochromes. Elle seule peut permettre de découvrir les hypochromies larvées (43).

Microcytose

Sur 26 cas, elle était présente 15 fois (68 à 70µ en moyenne).
C'est donc un argument de grande valeur mais inconstant.

Réticulocytose

Elle existait dans 23 cas sur 25 recherches mais il ne semble pas que le taux soit proportionnel à l'intensité de l'anémie,
La stabilisation de ces divers éléments semble suivre une chronologie qui vérifie les notions classiques.
Après la symptomatologie clinique, qui s'amende la première, les globules rouges sont les plus influencés. Ils augmentent d'abord rapidement puis plus lentement pour tendre vers la normale.
L'hémoglobine a une évolution similaire. STEVENS admet comme résultat valable une augmentation minima de 2 gr. d'hémoglobine en trois semaines, qui est ici largement vérifié.

Le taux du fer sérique se relève en général tardivement. Dans quelques observations on retrouve les trois stades cités par BEL.

...

Elévation précoce, baisse secondaire et nouvelle augmentation. Il faut pourtant noter dans cinq cas une élévation précoce et régulièrement croissante, sans hiatus.

Nous ne pouvons préjuger ici de la formule leucocytaire, en particulier recherche de l'éosinophilie, et de l'état de la moelle qui n'ont pas été étudiés.

Expression des résultats en fonction du sexe

Adultes		Enfants Nourrissons	
F	H	F	H
9	7	8	17

Pour nombre d'auteurs (BEL) l'anémie hypochrome est plus fréquente chez la femme. Ceci n'apparait pas dans notre étude mais le nombre de cas est sans doute trop restreint pour en tirer une conclusion valable.

Expression des résultats en fonction de l'âge

	Anémies Hypochromes								Anémies Normochromes			
	Bons		Moyens		Faibles		Echecs		Faibles		Echecs	
	Nbr. cas	%	Nbr. cas	%	Nbr. cas	%	Nbr. cas	%	Nbr. cas	%	Nbr. cas	%
Adultes 16 cas	4	25	5	31,2	3	18,7	4	25	2	22,2	6	66,6
Enfants 3 cas	0		1	33	2	66	0				1	11,1
Nourrissons 22 cas	9	40,9	5	22,7	7	31,8	1	4,5				

...

Dans les anémies hypochromes :

- chez l'adulte, les résultats appréciables représentent 56,2% , les résultats faibles 18,7% et les échecs 25%. Nous essaierons plus loin d'expliquer ce dernier pourcentage.

- chez le nourrisson et l'enfant (séparé dans le tableau ci-dessus dans un but descriptif) le pourcentage d'échecs tombe à 4,5% seulement, ce qui n'est pas pour surprendre et ne fait que confirmer la prépondérance des anémies ferriprives chez le nourrisson et l'enfant. Il faut en chercher les raisons dans l'intensité de la carence martiale, favorisée par la période néo-natale et plus encore la prématurité ; le rôle plus modeste de la spoliation sanguine continue, en particulier des hémorragies occultes.

Dans les anémies normochromes :

l'échec est quasi total. Aucun résultat valable n'apparait dans le tableau.

EXPRESSION DES RESULTATS SELON L'ETIOLOGIE

Ils sont résumés dans le tableau ci-contre. Certaines données ne font que confirmer les notions classiques mais certains points nous paraissent intéressants à soulever, que nous signalerons en reprenant les diverses étiologies rapidement.

1°/ Les anémies hypochromes chroniques

Les résultats sont constants mais pas toujours globaux. Il faut noter un cas ayant entrainé un épisode diarrhéique, première des deux intolérances signalées plus haut.

2°/ Les anémies post hémorragiques, sans cause locale précise. La guérison est en règle facile, sauf si les stocks de fer des réserves sont épuisés.

Les deux échecs enregistrés étaient des anémies normochromes. La première malade était atteinte de maladie de Biermer et porteuse d'un fibrome. La question a été soulevée de savoir s'il n'existait pas un cancer gastrique, voire utérin, qui n'a pas été prouvé.

...

TABLEAU DES RESULTATS SELON L'ETIOLOGIE

ETIOLOGIE des anémies	Nbre. de cas		Hypo chr.	Normo chro.	Totaux	RESULTATS THERAPEUTIQUES											
						Adultes						Enfants-Nourrissons					
						bons		faibles		nuls		bons		faibles		nuls	
	A	E-N				H	I	H	I	H	I	H	I	H	I	H	I
Anémies hypochr. chroniques	0	7	7	0	7							4		3			
Hémorragies	3	0	1	2	3	1					2						
An.post.Infect.	0	11	11	0	11							7		4			
Diarrhées	0	2	2	0	2									1		1	
Prématurité	0	2	2	0	2							2					
Biermer secondairementhypoc.	2	0	1	1	2	1					1						
Pleurésie séroF.	1	0	0	1	1				1								
Grippe	0	1	1	0	1									1			
Oligophrénie + épilepsie	0	1	0	1	1												1
Ictères	1	1	1	1	2						1	1					
Cirrhoses	2	0	2	0	2	2											
Cancers	5	0	3	2	5				1	3	1						
Carences	5	0	5	0	5	3		2									
Ethyl	1	0	1	0	1					1							
Sénilité	1	0	0	1	1						1						
Leucoses	1	0	1	0	1	1											
Insuffisance cardiaque	1	0	1	0	1			1									
Malformations rénales avec Inf	1	1	1	1	2						1	1					
Intoxication Oxy.	1	0	1	0	1	1											
TOTAUX	25	26			51	8		3	2	4	7	15		9		1	1

H = hypochrome : Isochrome

A = adulte -N = Enfants, nourrissons

Le second malade avait présenté plusieurs hématémèses et avait une moelle aplasique.

3°/ Les anémies post infectieuses de l'enfant, secondaires à une atteinte de la sphère oto-rhino-laryngée surtout, ont été l'objet de succès constants, souvent très bons.

Il parait intéressant de confronter ces données avec celles retenues en règle chez l'adulte.

Celui-ci en effet, présente une anémie normochrome, déclenchée par le facteur inflammatoire. La courbe d'hypersidérémie est plate, les réserves de fer sont intacts (BEL) ; le traitement martial est un échec (BEL, HEMMELER, BALFOUR, HAHN, SCHAFER cités par SCHAPIRA, 76).

Or ici, toutes les anémies de l'enfant et du nourrisson sont hypochromes. Les épreuves d'hypersidérémie pratiquées montrent toutes une flèche très élevée, atteignant de 6 à 10 fois la valeur de base. BUCHMANN (15) et NEUWEILER (63) obtiennent toujours des épreuves négatives chez l'adulte. Il y a chez l'enfant une très bonne absorption. L'épreuve d'hypersidérémie provoquée n'est d'ailleurs pas formelle car une courbe plate ne peut toujours signifier non absorption, en particulier si le fer disparait très vite du plasma pour gagner des tissus avides du métal.

En résumé, les anémies post infectieuses de l'enfant seraient souvent ferriprives et relèveraient donc du traitement martial.

Il faut pourtant faire, comme chez l'adulte, la part du traitement anti-infectieux, qui pour BEL est le seul efficace, et qui a été utilisé pour tous nos cas.

Un autre problème peut être soulevé : l'anémie hypochrome est-elle primitive et prédispose-t'elle à l'infection ou est-elle au contraire favorisée par celle-ci ? Nous n'avons pas d'éléments suffisants pour trancher ce débat.

4°/ Les hypochromies au cours des diarrhées

Nos deux cas se sont soldés par des échecs chez des nourrissons.

Il faut incriminer la carence d'absorption due vraisemblablement à un transit trop accéléré. Pourtant la carence était manifeste car la flèche d'hypersidérémie était importante, et les doses de fer, respectivement de 5 et 6 mgr./Kg semblaient suffisantes.

...

5°/ Prématurité

L'anémie hypochrome des prématurés est bien connue (ROSSIER). La carence est encore plus accentuée que chez le nouveau-né à terme et la guérison est facile. C'est une indication majeure du traitement martial.

6°/ Maladie de Biermer secondairement hypochrome

Notre observation est celle d'une femme de 86 ans chez laquelle l'hypochromie apparait au cours du traitement par la vitamine B12, le fer sérique est à 50 gammas. Sous l'action du traitement martial l'hypochromie et l'hyposidérémie se corrigent. Ces faits sont retrouvés par JASINSKI et ROTH. Les réserves ferriques sont épuisées et le fer ingéré relance l'hématopoïèse ; ici le chiffre des hématies stoppé à 3.500.000 remonte rapidement à 4.200.000.

La contre épreuve est formée par l'observation d'une autre malade ayant constitué une anémie normochrome sur un Biermer ancien. Le traitement martial est un échec. Un cancer gastrique a pourtant été suspecté car la malade a présenté une nette tendance à l'hypochromie durant son séjour à l'Hôpital.

7°/ Pleurésie séro-fibrineuse

Le résultat est faible. Cette observation est à rapprocher des cas d'anémies post infectieuses déjà vues. Il s'agit ici d'un adulte. L'anémie est isochrome et le traitement peu actif.

8°/ Grippe sans surinfection

L'épreuve d'hypersidérémie est négative.

9°/ Oligophrénie avec épilepsie

Le traitement anti-épileptique peut-il gêner la thérapeutique martiale ? Nous n'avons trouvé aucun argument dans la littérature touchant ce problème.

Notons aussi que le dosage du fer sérique serait abaissé après les crises. Il n'a pu être vérifié ici.

...

10°/ Ictères

Dans une observation au moins le diagnostic d'hépatite a été vérifié. La classique hypersidérémie (HEMMELER) est ici mise en défaut et ne peut être un argument formel pour le diagnostic différentiel entre hépatite et rétention.

11°/ Cirrhoses

L'action thérapeutique fût moyenne dans nos deux cas. L'épreuve de surcharge était négative. La fuite sanguine par petites hémorragies digestives, associée à une hypoprotidémie présente dans les deux cas, expliquent les faits. Notons que ces formes hypochromes seraient rares pour beaucoup d'auteurs (BEL, CROIZAT, MOLINE). Elles sont citées par WINTROBE, FONTES, BEN HAMOU.

12°/ Epithéliomas

Notre étude en comportait cinq cas : trois anémies hypochromes (néo du colon, de l'ovaire et du bassin) et deux isochromes (cancer rectal et amygdalien). L'échec est quasi total dans les deux groupes.

Les deux mécanismes probables de l'anémie sont l'infection et les hémorragies associées dans les cinq cas à une hypoprotidémie.

Seul le traitement étiologique est valable. Les transfusions pratiquées dans deux cas n'ont pas enrayé l'anémie.

Signalons que la forme hypochrome, qui oriente classiquement le diagnostic vers une tumeur maligne, en particulier digestive, est inconstante. Toute anémie, hypochrome ou non, doit, chez l'adulte d'âge moyen, faire envisager la possibilité d'un épithélioma.

13°/ Carences - Sénilité

Sur six observations, cinq succès chez des hypochromes, où l'on trouvait associé une hypoprotidémie,et dans deux cas une nette diminution des B1 globulines.

Il faut d'emblée souligner la fréquence encore grande de ces états carentiels rencontrés dans un service proche de Paris. Ces anémies semblent essentiellement nutritionnelles, sans troubles de l'hémoglobinogénèse. Elles illustrent la multiplicité des facteurs physiologiques nécessaires à une bonne hématopoïèse (BEL).

...

Bien qu'un régime médiocre suffise en principe à couvrir les besoins journaliers, on peut invoquer dans tous les cas la carence d'apport car il s'agit de sujets âgés sous alimentés et dénutris.

La carence d'absorption ne peut être affirmée car les dosages de sécrétions digestives n'ont pas été pratiqués mais il y a tout lieu de croire que son rôle n'est pas négligeable.

On peut par contre affirmer la carence protéique, qui se retrouve constamment. Cette " anémie protéiprive des vieillards" est d'ailleurs bien connue (GOUNELLE) et relève d'après cet auteur d'un régime déséquilibré, de troubles de mastication ou de raisons pécuniaires, car les aliments azotés sont coûteux.

Ces formes hypochromes tirent leur intérêt de leur rareté en face des anémies macrocytaires hypersidérémiques.

Leur pathogénie s'explique par le manque de support protéique, qui entrave la synthèse hémoglobinique. Certains auteurs attribuent les désordres hématologiques à une inhibition de la valeur fonctionnelle du corps thyroïde par carence protéique (ASCHHEMAZY). C'est peut être un des points d'action des facteurs endocriniens dans l'hématopoïèse.

Notons encore que dans deux cas, il fut trouvé une hypo-B1-globulinémie relative, fait à rapprocher de l'abêta-globulinémie totale citée par RIEGEL et THOMAS.

On peut penser enfin que la carence poly-vitaminique a un rôle dans la constitution de ces anémies.

14°/ Ethylisme chronique

Notre seule observation a entrainé un échec. Il s'agissait d'ailleurs d'une hypochromie très partielle.

15°/ Leucose

Une observation de leucémie myéloïde avec stigmates complets d'hypochromie, en particulier fer sérique à 50 gammas ; hémorragies et infection. La forme anémique classique serait isochrome (BEL).

Ici, l'hypersidérémie peut-être facilement expliquée par l'hémorragie et l'infection, mais l'épreuve de surcharge montrant une flèche élevée prouve qu'il y a une grande absorption et donc une carence martiale vraisemblable.

...

16°/ Insuffisance cardiaque

Le rôle de l'hémoconcentration est important et rend les résultats pratiquement ininterprétables.

17°/ Malformations rénales et infection

La première observation nous semble classique : anémie normochrome dans un tableau infectieux où le traitement fut un échec (BEL).
La seconde est une anémie avec hypochromie franche, et malgré l'infection, elle a bien réagi au traitement. Le mécanisme de l'anémie pourrait être ici une"dyshématopoïèse " : le fer est mal utilisé (expériences de LOGE avec le fer radio-actif), l'aplasie médullaire serait fréquente (elle n'a pas été vérifiée ici).
Rappelons que le traitement a été marqué par une légère intolérance, dont nous n'avons trouvé que deux exemples dans notre étude.

18°/ Intoxication oxycarbonée

Le traitement a complètement normalisé l'hypochromie dans notre observation.
Ces faits sont bien connus dans l'intoxication chronique. Une quantité plus ou moins importante de fer résultant de la formation de Carboxyhémoglobine est mise hors circuit et est inutilisable.
Mais il s'agit ici d'une intoxication aiguë accidentelle sur un fond d'oxycarbonisme chronique.

LA PLACE DES ANEMIES NON FERRIPRIVES DANS L'HYPOCHROMIE

Nous avons vu le tableau des anémies ferriprives.

Dans les anémies non ferriprives, des nuances hématologiques permettent la distinction.

Les chiffres des hématies, de la valeur globulaire et de l'hémoglobine sont moins franchement abaissés, il n'y a pas de microcytose, l'état de la moelle est variable.
Le fer des réserves est élevé, surtout la part extra-cellulaire.
La courbe de l'épreuve de surcharge est aplatie comme en cas de non absorption, il n'y a pas de carence : le fer sérique est élevé ou abaissé.

...

Les anémies non ferriprives représentent pour BEL 9% seulement des hypochromies. Elles se voient surtout chez l'adulte. Elles groupent des causes fort diverses parmi lesquelles les toxiques, l'infection, les leucoses, les affections endocriniennes, certaines anémies carentielles, et surtout des troubles de l'hémoglobinogénèse, périphériques ou médullaires.

Nous avons étudié certaines de ces causes chez l'adulte et nous insistons sur le fait que la place des anémies non ferriprives est peut être encore plus réduite qu'on le soupçonne. Nombre de nos observations répondant à des étiologies réputées pour ne pas entrainer de carence martiale, entrent en fait dans le cadre des anémies ferriprives.

ANALYSE DES ECHECS

Nous avons évoqué dans le chapitre " Etiologie " les problèmes particuliers que peuvent poser chaque observation .
Il faut ici regrouper les faits à envisager devant un échec thérapeutique :

- Chez l'adulte, la première hypothèse est une persistance de la fuite de fer par hémorragie, surtout occulte, qu'il faut s'acharner à trouver. Elle peut être retenue dans plusieurs observations, en particulier de néoplasies, et la recherche du sang dans les selles est un examen capital pour la surveillance du traitement.

- L'insuffisance de la posologie doit être ensuite envisagée. Si elle peut être retenue dans 3 observations, elle parait en règle suffisante (5 mgr/Kg).

- Plus importante à déceler est la non utilisation du fer apporté. Elle peut être dûe à des troubles digestifs (vomissements, transit accéléré comme dans deux de nos cas), à de l'achlorhydrie ou à des troubles plus complexes de l'absorption. Rappelons que l'épreuve d'hypersidérémie provoquée est alors capitale pour apprécier l'absorption. Dans ces cas, il peut être bon d'employer la voie veineuse ou intra-musculaire, ce que nous n'avons pu faire dans notre étude.

...

L'anémie enfin peut être non ferriprive et le traitement martial est impuissant à la corriger. Nous n'en avons pas de cas probant dans nos dossiers.

- Chez le nourrisson, en-dehors des causes ci-dessus, l'échec peut être mis sur le compte d'un régime exclusif au lait de vache, mais nous n'en avons relevé aucun cas

...

L'EPREUVE D'HYPERSIDEREMIE PROVOQUEE

Technique - Données générales

- Cette épreuve a pour but de vérifier, chez un sujet donné, si une dose massive de fer prise en une fois par la bouche, entraine une augmentation du taux du fer sérique ; autrement dit si l'organisme est capable de l'absorber.

- Technique

Le sujet à jeun depuis la veille, ingère en une fois une dose de sel ferreux correspondant à 4 mgr. par kg., suivant une technique actuellement bien codifiée par HEMMELER et PLOTNER.

La sidérémie commence à s'élever une demi-heure après la prise orale de fer et atteint son maximum entre deux et quatre heures, le retour à la normale s'effectuent entre huit et dix heures.

Nous avons très légèrement modifié le tableau des auteurs cités ci-dessus pour établir l'horaire fixe suivant :

0 heure - 2 h. 1/2 - 4 heures - 8 heures.

Chez le nourrisson nous n'avons pas voulu effectuer plus de deux prélèvements afin de ne pas trop soustraire de sang. Aussi nous sommes nous contentés des deux premiers temps montrant l'importance de la flèche d'hypersidérémie provoquée. La seule constatation de ce phénomène est en pratique suffisante, la fuite plasmatique du fer vers les tissus (temps 3 et 4) n'ayant pas retenu ici notre attention.

Nous avons pu confirmer plusieurs faits au cours de notre étude.

- Sa valeur comme test d'absorption

C'est un excellent test d'absorption, surtout par l'importance de la flèche d'hypersidérémie (8,82).

Mais l'absorption n'est pas seule en cause. La vitesse à laquelle le fer quitte le sang intervient aussi et elle dépend beaucoup du degré de saturation en sidérophiline, que nous étudions plus loin.

...

Pourtant en règle générale, une flèche importante indique une grande résorption alors qu'une courbe plate peut avoir deux significations :
- une absorption nulle, - ou masquée par une fuite rapide du fer vers les tissus.

Il faut noter des différences notables selon l'individu mais non selon le sexe.

On peut également étudier des produits non directement résorbables. Nous avons utilisé deux fois le fer réduit. Enfin, en expérimentation pure, l'épreuve au fer radio-actif peut être pratiquée.

- Expérimentation

L'épreuve a été faite 22 fois dans des anémies hypochromes, 7 fois chez des sujets témoins non anémiques, dont 4 fois au chlorure ferreux, 2 fois au fer réduit avec acide ascorbique, 1 fois au fumarate. Elle n'a pas été pratiquée dans les anémies isochromes. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

An. Hypochromes : 22 cas		Sujets témoins non anémiques 7 cas		
Epreuves positives	Epreuves négatives	Epreuves positives		Epreuves négatives
16	6	chlorure ferreux	4	0
		fer réduit	0	2
		Fumarate	0	1

Nous entendons par épreuve positive une flèche d'hypersidérémie qui double au minimum la valeur de base.

- Discussion

- chez les hypochromes, carencés en fer, sans trouble d'absorption, la flèche d'hypersidérémie est toujours importante et précoce, dès 2h 30 dans 13 cas, notion retrouvée par SCHAPIRA et JASINSKI. Une flèche importante mais retardée pourrait indiquer une carence avec trouble de l'absorption.

...

Les 6 échecs observés dans notre étude sont peut être dus à une déficience en sidérophiline. Nous envisageons ce problème plus loin.

- chez les sujets sains, non anémiques, les quatre épreuves au chlorure ferreux sont positives, dont deux d'une façon très importante, alors qu'elles sont négatives au Fumarate et au fer réduit.
Si la flèche d'hypersidérémie est plus faible que chez le sujet carencé, elle est indéniable et témoigne d'un passage trans-intestinal certain. Elle est presque inexistante avec le fer réduit, ce qui n'est pas pour surprendre puisque ce corps doit être ionisé avant son absorption.

L'observation de la coloration des selles, qui est beaucoup plus faible avec le chlorure ferreux, nous montre qu'il y a dans ce cas moins de résidu à l'état de sulfure de fer. Cette dernière assertion doit être tempérée par le fait qu'il s'agit d'une simple impression, donc subjective.

LE DOSAGE DE LA SIDEROPHILINE

Données générales

La sidérophiline est la protéine qui, dans le plasma, a pour rôle principal, sinon exclusif, d'assurer le transport du fer. Il s'agit d'une B1-globuline, appelée également par certains transferrine. Elle ne semble jouer qu'un rôle de transport au sein du plasma sans traverser elle-même la barrière vasculaire, ni pénétrer par conséquent dans l'intérieur des cellules auxquelles elle livre ce fer. Nous avons indiqué ci-dessus que chez l'individu normal, la sidérophiline n'était saturée en fer qu'au tiers de sa valeur réelle en moyenne. Cette saturation partielle est en fait variable, et de ce rapport moyen il est impossible de rien déduire quant à la quantité réelle de sidérophiline existant au moment du titrage du fer sérique.
Sa valeur est cependant extrêmement importante à connaitre : elle indique en fait la quantité maximum de fer que le plasma pourra transporter. Sa connaissance est donc capitale dès que l'on veut juger de la valeur d'un traitement : certains échecs peuvent en effet être expliqués par un déficit en protéine sidérophiline alors que l'absorption intestinale est réelle.

Nous ne reviendrons pas sur le rôle régulateur de la sidérophiline vis à vis de l'absorption intestinale.

Certes, les techniques d'hypersidérémies provoquées peuvent rendrent compte de la capacité maxima de l'organisme à absorber le fer, mais il nous a semblé qu'une épreuve comparative, dosages de la sidérophiline et du fer sérique lors de cette surcharge provoquée serait intéressante, donnant ainsi une idée beaucoup plus précise des possibilités d'absorption réelles des sels de fer donnés à titre thérapeutique.

- Dosage, méthode de CARTWRIGHT, RATH et FINCH.

- Principe : on mesure la capacité latente de fixation en fer du plasma ou du sérum par la quantité de fer qu'on peut lui ajouter in vitro jusqu'à ce que la coloration rose du sérum n'augmente plus et on l'exprime en µg. de fer pour 100 ml.

- Réactifs : Sérum physiologique

Solution de protosulfate de fer et d'ammonium diluée.

On verse 1 ml. de la solution mère de protosulfate de fer et d'ammonium de concentration 500 µg. dans une fiole de 25 ml. On complète par de l'eau bidistillée et on ajoute 2 à 3 gouttes de tampon acétique concentré (tampon acétique 2 M à pH 4,6).

- Matériel : Micropipette de 25 µl.

Cuve de spectrophotomètre de 1 cm. Le spectrophotomètre à prisme ou à réseau doit être alimenté par une source de courant continu d'une stabilité parfaite.

- Technique proprement dite :

Le sérum doit être recueilli le matin même du dosage. Il est soigneusement débarassé de ses globules par plusieurs centrifugations successives. Dans chaque cuve du spectrophotomètre (rincée au sérum physiologique), on met 1 ml. de sérum à doser et 1,5 ml. de sérum physiologique.

On mélange par retournement et on note la densité optique.

La stabilité et la précision de la lecture doivent être parfaites (la présence de bulles d'air dans l'une des cuves est une cause fréquente d'erreurs).

...

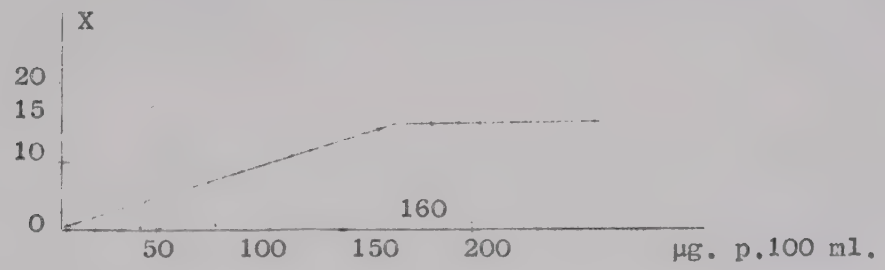
On ajoute alors 25 µl. de la solution de fer, contenant donc 0,5 µg. de fer (représentant une addition de 50 µg. pour 100 ml. de sérum), dans toutes les cuves, sauf la cuve témoin. On mélange, puis on note la nouvelle densité optique, en s'assurant par plusieurs lectures successives de l'exactitude de celle-ci.

On ajoute de nouveau 25 µl. dans chaque cuve ; on note la nouvelle lecture et on continue ainsi jusqu'à ce que trois additions successives aient fourni des chiffres identiques (En réalité, la densité optique commence même à décroître légèrement par suite de la dilution).

On construit un graphique en portant :

- En abcisses, les quantités de fer ajouté (en µg. pour 100 ml. de sérum), qui représentent la capacité latente de saturation du sérum.
- En ordonnées, les densités optiques, en prenant pour point O la densité optique du sérum avant l'adjonction de fer.

On obtient ainsi deux droites : l'une ascendante, l'autre horizontale. En portant une verticale du point d'intersection sur l'axe des abcisses, on obtient la capacité de saturation latente du sérum. La courbe ci-dessous donne un exemple d'une telle mesure.



X = Unités arbitraires.

La capacité latente de saturation (C. T.) est représentée par la somme:

Fer sérique + capacité virtuelle latente.

Le quotient $\frac{\text{Fer sérique}}{\text{capacité totale}}$ permet d'apprécier les modifications du pourvoir de saturation de la sidérophiline.

- Interprétation des courbes types

On trouvera ci-dessous des courbes de dosage de sidérophiline qui montrent une croissance très régulière de la courbe et son plateau franc.

Ces résultats particulièrement démonstratifs nécessitent de la part de l'opérateur une technique rigoureuse et nous remercions Mademoiselle S. FRAJDENRAJCH d'avoir bien voulu mettre en oeuvre et contrôler cette tâche délicate, et Mademoiselle LE FLECH pour en avoir assumé la charge.

Notons en outre que cette épreuve ne peut être faite que sur le plasma très frais ; nous avons en effet constaté qu'un retard de 10 heures entre le moment du prélèvement et le début des manipulations de tirage entrainait une perturbation importante.

Courbes N°1 : Anémie hypochrome

On constate qu'avant l'épreuve d'hypersidérémie provoquée, le fer sérique était à 40 γ et la capacité totale de fixation du fer à 40 + 300 = 340 (courbe A).

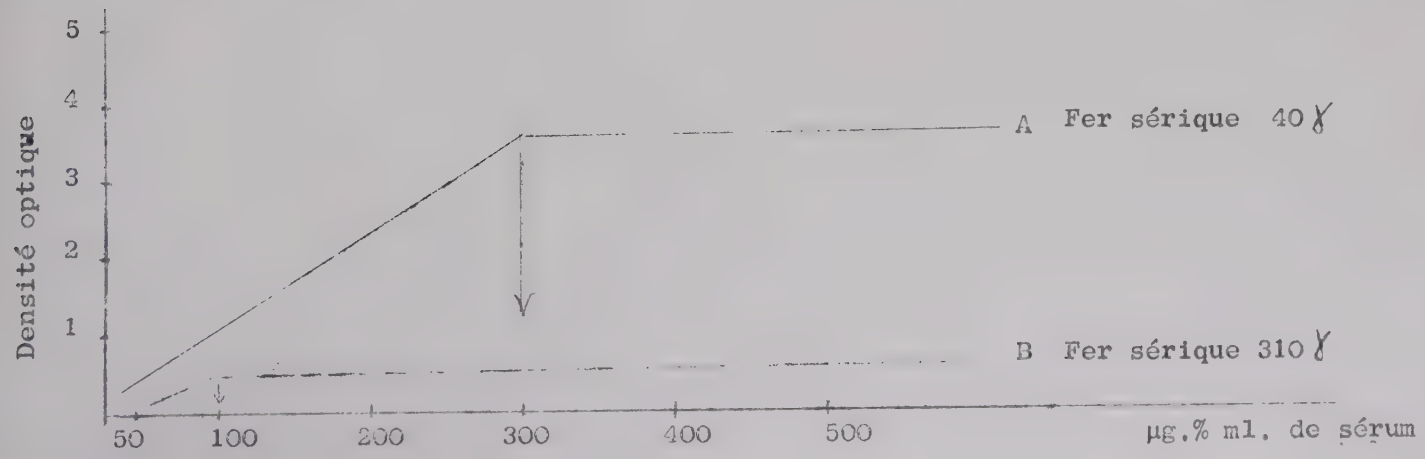
Après l'épreuve (courbe B), l'absorption a été massive, donnant un fer sérique à 310 γ , atteignant presque à lui seul la C.T. de fixation. Le taux de sidérophiline dosé alors se situe entre 50 et 100.

Ceci permet de conclure que le résultat obtenu lors de l'épreuve d'hypersidérémie provoquée a été excellent.

Courbes N°1

DOSAGE DE LA SIDEROPHILINE (~~double concentration~~)

- en A : dosage avant épreuve d'hypersidérémie
- en B : dosage après épreuve d'hypersidérémie

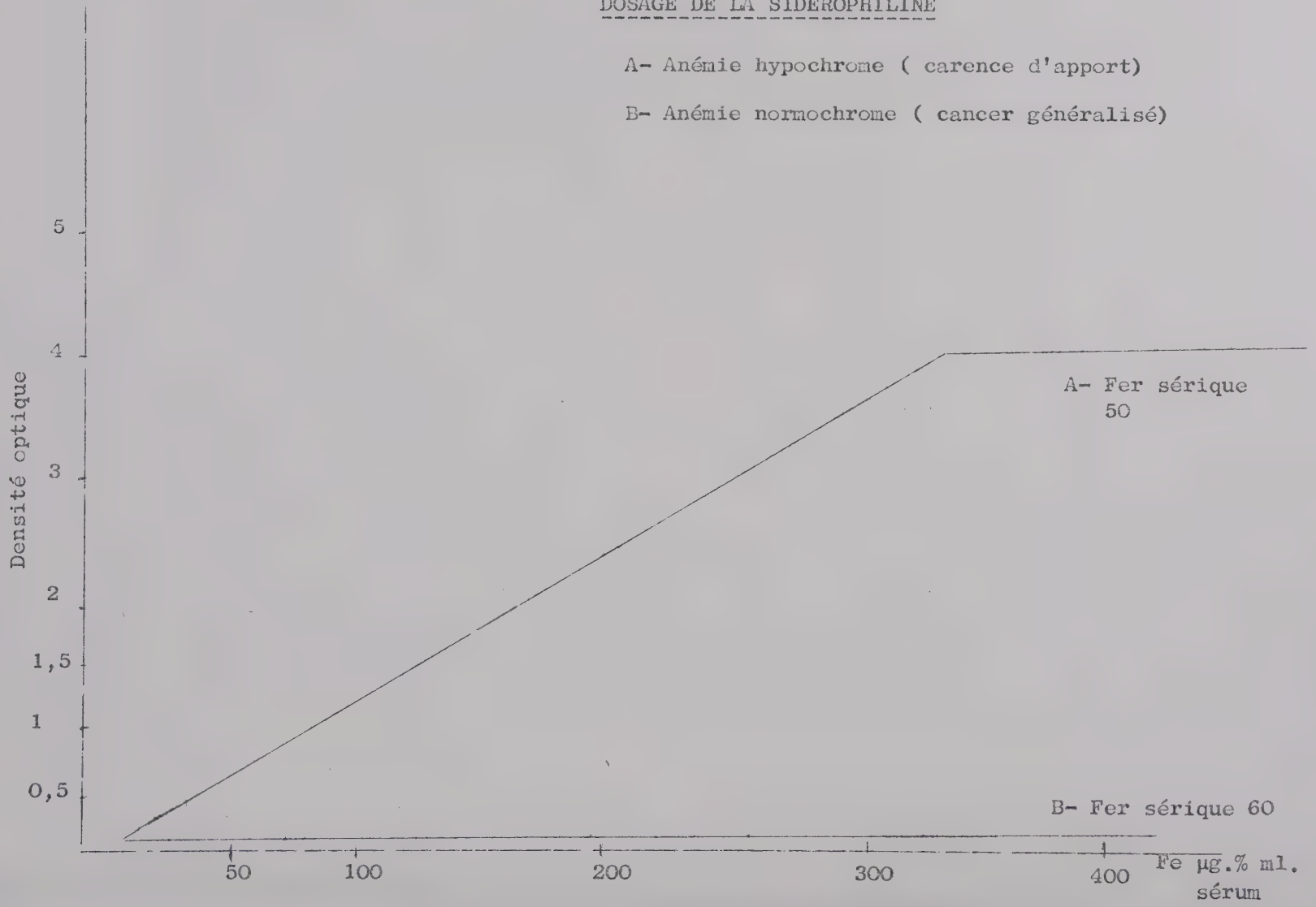


Courbes N°2

DOSAGE DE LA SIDEROPHILINE

A- Anémie hypochrome (carence d'apport)

B- Anémie normochrome (cancer généralisé)



Courbes N°2 : Elles représentent 2 cas extrêmes

A/- obs. FRU... , anémie hypochrome chez un homme polycarencé. La C.T. de fixation du fer est élevée à 50 + 350 = 400 γ . Le traitement a été bénéfique.

B/- obs. NIC... , anémie chez un homme de 74 ans présentant un cancer inopérable. Il n'y a pas de sidérophiline libre comme le montre la C.T. de fixation qui est nulle malgré un fer sérique très bas à 60 γ . Le traitement fut un échec, comme on pouvait le prévoir.

Il est possible par contre de constater une augmentation de la sidérophiline pendant le traitement.
L'exemple de l'obs. NIC... est à ce sujet particulièrement démonstratif.

Le tableau ci-dessous montre les taux successifs de sidérophiline :

Dates	Fer sérique initial	Capacité latente de saturation	Capacité totale de saturation
23-2	50 γ	0	50 γ
27-2	60	100	160
13-3	40	200	240

L'échec du traitement sur le fer sérique initial et la formule sanguine est imputable à l'existence chez ce sujet d'hémorragies permanentes externes à point de départ colique.

Conclusions

Le dosage de la sidérophiline représente à notre avis une épreuve particulièrement intéressante.

...

INTERET DU TITRAGE DE LA SIDEROPHILINE POUR INTERPRETER LES RESULTATS THERAPEUTIQUES

Le dosage de la sidérophiline est intéressant à un autre point de vue. Il permet dans une certaine mesure d'expliquer les échecs de la thérapeutique martiale. Puisque cette sidérophiline exerce un contrôle sur l'absorption intestinale du fer et assure son transfert vers les tissus ; ceci est logique. Nous avons comparé nos taux de sidérophiline avant traitement aux résultats obtenus.

Le tableau ci-dessous résume ces données :

Dosage de la sidérophiline chez les hypochromes.

Résultats de l'épreuve	Nombre de Malades	Résultats thérapeutiques Fer Sérique		Hématies	
		→	↗	→	↗
Moyen	2		2 faibles	1	1
Bon	4		4		4
Fort	1		1		1
TOTAL	7	0	7	1	6

Nous entendons par :

- Moyens, des taux de C.T. $<$ 400
- Bons, des taux de C.T. entre 401 et 499
- Forts, des taux de C.T. $>$ 500

Nous constatons que le seul échec du traitement sur le nombre des hématies se trouve situé dans la catégorie des taux de sidérophiline moyen.

Interprétation des résultats en fonction des données biologiques fournies par les deux épreuves : courbe d'hypersidérémie provoquée et titrage de la sidérophiline chez les hypochromes.

...

Nous avons précisé ci-dessus qu'il existait certainement un parallélisme entre ces deux épreuves ; aussi avons nous comparé les résultats thérapeutiques obtenus chez des malades ayant subi l'une ou l'autre des épreuves ou les deux.

Résultats	Hypersidérémie provoquée	Sidérophiline	Nbre. de Malades	Résultats thérapeutiques globaux Sur Fer sérique ou Hématies ou sur les deux	
				→	↗
Faible	4	2	6	2	4
Bon	5	4	8 +	0	8
Fort	7	1	7 +	0	7
TOTAUX	16	7	21+	2	19

\+ Ces groupes comprenant 1 ou 2 malades qui ont eu les 2 épreuves à la fois.

Nous avons groupé dans la colonne : résultats thérapeutiques globaux les actions couplées sur le fer sérique et les hématies (soit sur l'un seul ou sur les deux).

...

DOSAGE DU FER SERIQUE

Les techniques de dosage du fer sérique sont très nombreuses et on les trouvera résumées dans les traités de J.C. DREYFUS et G. SCHAPIRA, comme dans celui de HEILMEYER et PLOTNER, ainsi que dans l'ouvrage de B. JASINSKI et O.ROTH.

Nous avons, pour notre part, appliqué la méthode préconisée par P. FLEURY modifiée par HEILMEYER, PLOTNER et LEDERER, MAESSCHALK (24). D'un point de vue pratique, nous avons cependant été amenés à apporter une modification lors de la 4e phase (réaction colorée) car nous avons constaté à plusieurs reprises une turbidité de la solution issue de la prise d'essai susceptible de gêner la lecture des résultats au photomètre.

Nous proposons par conséquent la modification suivante :

Mesurer dans la fiole 9,5 ml. d'eau. Mesurer l'absorption dans une cuve de 2 cc. au photomètre. Reverser ces 2 cc. dans la fiole. Ajouter alors seulement la solution d'orthophénantholine (R.VII) à la dose de 0,5 ml. à la pipette graduée.

Cette précaution nous a permis d'obtenir des résultats beaucoup plus précis.

Nous devons enfin préciser trois faits nouveaux qui nous semblent dignes d'être notés.

Toutes nos prises de sang, soit pour un dosage unique de base ou de contrôle, soit pour une épreuve d'hypersidérémie provoquée, ont été faits à heure fixe au début de la matinée chez des sujets que, pour plus de sureté, nous avions maintenu à jeun depuis la veille. On sait en effet, que si les composants d'un petit déjeuner normal ne sont pas susceptibles (en France tout du moins et en milieu hospitalier) de faire varier beaucoup le taux du fer sérique, la turbidité du sérum en phase digestive peut gêner l'interprétation de la lecture au photomètre, associant alors une variation de turbidité à celle de la coloration obtenue grâce à l'orthophénantholine.

...

Enfin, cette régularité dans l'horaire des prises d'essais permettait d'éliminer une autre cause d'erreur, importante celle-là, qui est la grande variation des taux normaux du fer sérique à l'état physiologique au cours du nycthémère.

Dans tous les cas le plasma a été isolé du sang total par centrifugation immédiate, le plus tôt possible après la prise de sang. Nous avons pu éviter ainsi dans la quasi totalité des cas, les phénomènes d'hémolyse. Nous signalerons que nous avons eu la surprise de constater qu'une faible hémolyse ne modifiait que très peu le taux du fer sérique plasmatique, en tout cas infiniment moins que nous nous y serions attendus. Quoiqu'il en soit, la quasi totalité de nos plasmas étudiés étaient clairs et exempts d'hémolyse.

Un grand soin doit être consacré à la préparation et au nettoyage de la verrerie que nous avons toujours laissée baigner 24 heures après nettoyage usuel, dans le mélange sulfochromique, avant de laver à l'eau bidistillée.

Ceci est vrai pour tout le matériel qui doit être strictement exempt de traces de fer parasite : matériel de dosage, flacons de prélèvement, tubes à plasma. Il faut également remplacer les bouchons de liège par du plastique à vis évitant l'évaporation en attendant le dosage proprement dit.

...

CONCLUSIONS

Des travaux récents ont redonné sa juste place à l'anémie hypochrome qui était reléguée au second plan depuis l'avènement des médications anti-pernicieuses, en particulier de la Vitamine B12. La connaissance plus approfondie des mécanismes physiopathologiques de l'hypochromie a permis de démembrer les divers syndrômes qui s'y attachent. Nous nous sommes attachés dans cette étude à montrer le rôle primordial de la carence martiale, en particulier en pédiatrie, responsable d'anémies hypochromes dont la fréquence est peut être plus grande encore qu'on ne le soupçonnait. L'examen a porté sur cinquante sujets, dont 41 anémies hypochromes et 9 isochromes comparatives. Les malades formaient un lot homogène, suivis dans le même service, par les mêmes expérimentateurs, pendant une ~~anémie~~ année.

Nous avons étudié les propriétés d'un sel ferreux, le chlorure, en solution stable, par voie orale, sur les anémies hypochromes. Les résultats ont été suivis cliniquement et biologiquement par la numération et la valeur globulaire, les dosages du fer sérique et de la sidérophiline.
Le chlorure ferreux, dont la tolérance a été vérifiée chez l'animal, s'avère capable de régénérer les anémies ferriprives dans des délais rapides et sans intolérance.

L'étude biologique à laquelle nous nous sommes attachés confirme l'intérêt qu'il y aurait à effectuer l'épreuve d'hypersidérémie provoquée pour confirmer le diagnostic d'anémie hypochrome ou pour affirmer le diagnostic des formes larvées inapparentes .
D'autre part, les titrages de sidérophiline, dans la technique desquels nous avons apporté un léger correctif, sont instructifs.

Ces deux épreuves permettent de savoir si le traitement martial a des chances d'entraîner la guérison. Elles permettent enfin de porter un pronostic dés le premier jour, ce qui n'est pas sans intérêt dans un syndrôme où le traitement, nous l'avons noté, doit être de plusieurs semaines.

TABLE DES MATIERES

LE FER DANS L'HEMATOPOIESE	Page	2
ABSORPTION ET METABOLISME	"	6
ROLE DE LA VITAMINE C DANS LES ANEMIES HYPOCHROMES	"	13
LES ANEMIES PAR CARENCE MARTIALE	"	15
LE TRAITEMENT DES ANEMIES HYPOCHROMES	"	18
LE CHLORURE FERREUX EN EXPERIMENTATION ANIMALE	"	26
L'EXPLORATION PAR LE FER RADIO-ACTIF	"	38
INTERET DU CHLORURE FERREUX EN THERAPEUTIQUE MARTIALE. PREUVES CLINIQUES et HEMATOLOGIQUES	"	39
LES DOSAGES BIOLOGIQUES	"	53
CONCLUSIONS	"	64
BIBLIOGRAPHIE	"	

B I B L I O G R A P H I E

1 ANDRE R., JACOB S., MALLASSENET R., et CAROLI J.

Anémie hypochrome avec hémochromatose. Normalisation du tableau hématologique par la pyridoxine. Nouvelle Revue Française d'Hémat. Vol.1, N°2, Mars-Avril 61, p. 270-284.

2 ARROWSMITH W., MINNICH V.

Site of absorption of iron from the gastro-intestinal tract. J. Amer. Med. Assoc., 116, 2427, 1941

3 BEL A.

Les anémies hypochromes de l'adulte. Etude clinique et hématologique. Baillière Ed. Paris 1959

4 BERGEIM O., KIRCH E.R.

Reduction of iron in the human stomach. J. Biol. Chem. 177, 591, 1949

5 BESSIS M., BRETON - GORIUS J.

Etude au microscope électronique des granulations ferrugineuses des érythrocytes normaux et pathologiques. Rev. Hématol. 12 - 43, 1957

6 BEUTLER E., and BUTTENWIESER E.

The regulation of iron absorption. A search for humoral factors. J. Lab. Med. 55 - 274, 1960

7 BLANQUET Mme

Le fer des eaux minérales. Journées Thérap. Paris, Doin. 175, 1946

8 BODIL, NEXMAND, HAUGE

The iron absorption test. Clinical investigation and evaluation. Act. Med. Scandin. Vol. 168, Vol.2, 1960

9 BOTHWELL T.H. and FINCH C.A.

The intestine in iron metabolism. Its role in normal and abnormal states. Am. J. of digest diseases. 2, N°4, 145-158, 1957

10 BOTHWELL T.H., PIRZIO BIROLI G. and FINCH C.A.

Iron absorption. I . Factors influencing absorption. J. Lab. Clin. Med. 51,24, 1958

11 BRADING I., and CANTRILL S.A.

The influence of ascorbic acid and of milk on the absorption of the therapeutic iron. The Med. J. of Australia II (15), 520,1959.

...

12 BROWN E.B., DUBACH R. and MOORE C.V.

Studies in iron transportation - XI - Critical analysis of mucosal block by large doses of inorganic iron in human subjects. J. of Lab. and Clin. Med. 52 (3), 335, 1958

13 BROWN E.B., MOORE C.V.

Parenterally administred iron in the treatment of hypochromic anemia. Progress in hematology, 1, 22, 1956

14 BUCHMAN P., RABENSCHLAG K.

Über intravenöse Eisentherapie mit ferronascin bei Eisenmangelanämien. Dtsch. Med. Wschr. 75, 233, 1950

15 BUCHMAN P.

Die Beteutung der Serum Eisenbestimmung für die Klinik. Erg. Med. 60, 446, 1941

16 CALLENDER S.T.

Iron absorption. Brit. Med. Bull. 15 (1), 5, 1959

17 CROIZAT P., CREYSSEL R., BOSSON P., QUILICHINI J.

L'aspect actuel des indications du fer en hématologie
J. Méd. Lyon - 32, 931, 1951

18 DREYFUS B.

Comment traiter les anémies. Flammarion, Edit. Paris 1953

19 FIEHRER A.

Le fer dans la thérapeutique moderne. Gazette des Hx.
N° 32, p. 1421, 20 nov. 1961

20 FINCH C.A., COLEMAN D.H.

Erythropoïesis in man. Le Sang 26, 232, 1955

21 FINCH C.A., GIBSON J.G., PEACOCK W.C., FLUHARTY R.G.

Iron metabolism utilization of intravenous radio-active Iron Blood - 14, 905, 1949

22 FINCH C.A., HAGSTED M., KINNEY T.D., THOMAS E.D., RATH C.E.

Iron metabolism. The physiopathology of iron storage.
Blood. 5, 983, 1950

23 FINCH C.A., HASKINS D.M., FINCH S.

Iron metabolism. Hematopoïesis following phlebotomy.
Iron as a limiting factor. J. Clin. Investig. 29, 1078, 1950

24 FLEURY P.

Supplément aux fiches techniques de chimie biologique.
N°6 - SANG. 30, p. 1 à 4, 1959

25 GAJDOS A., et GAJDOS-TOROK

La résorption du fer administré par voie rectale.
Thérapie XV. 658, 1960

...

26 GIBLETT E.R., COLEMAN D.H., PIRZIO-BIROLI G., DONOHUE D.M. MOTULSKY A.G., FINCH C.A.

Erythrokinetics. Quantitative measurements of red cells production and destruction in normal subjects and patients with anemia. Blood II, 291, 1956

27 GRACE W.J. and DOIG R.K.

Studies of absorption of iron from the gastro intestinal tract. Federation proceeding 13, 59, 1954

28 GRANICK S.

Direct evidence for iron insertion into protoporphyrin to form heme. Federat. Proceeding. 13, 219, 1954.

29 GRANICK S.

Ferritin XI, increase of the protein apoferritine in the gastrointestinal mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the regulation of iron absorption. J. Biol. Chem. 164, 737, 1946.

30 GREENBERG L.D. and RINEHART J.F.

Serum iron levels in rhesus monkeys with chronic vitamin C deficiency. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 88 (7) - 325, March 1955

31 GRUMBERG A.

Treatment of hypochromic anemia of pregnancy. Le Sang. 26,236, 1955

32 GUBLER C.J.

Absorption and metabolism of iron. Scienc. 123, 3186, 87-90 1956 January

33 HAGEDORN A.B.

The parenteral use of iron in the treatment of anemia Proc. Stoff meet. Mayo clinic. 32, 705, 1957

34 HALLBERG L. and SOLVELL L.

Determination of the absorption rate of iron in man. Act. Med. Scandin. 168 (suppl. 358) 3, 1960

HALLBERG L. and SOLVELL L.

Absorption of a single dose of iron in man. Act. Med. Scandin. 168 (suppl. 358), 19, 1960

HALLBERG L. and SOLVELL L.

Iron absorption during constant intragastric infusion of iron in man. Act. Med. Scandin. 168 (suppl.358), 43,1960

35 HAWKINS W.B., WHIPPLE M.H.

Life cycle of red blood cells. Amer. J. Physiol. 122, 418, 1938.

...

36 HAYHOE F.G.F.

Iron preparation for anemia. Brit. Med. Journ. 1195 à 1197 16 avril 1960

37 HEGSTED O.M., FINCH C.A., KINNEY T.D.

The influence of diet on iron absorption. II. The interrelation of iron and phosphorus. J. Exper. Med. 90, 147, 1949

38 HEILMEYER L.

Die Eisentherapie und ihre Grundlagen. Leipzig. 1944

39 HEMMELER G.

Les principes de traitement par le fer. Hekv. Med. Acta. Ser. A. 13, 488, 1946

40 HEMMELER G.

Le métabolisme du fer. Masson et Cie Edit. Paris 1951

41 HILLER E.

Revue " Drugs " N°3 p.8, 1958

42 HOET J.P., LEDERER J.A.

Les bases physiologiques de la thérapeutique martiale. Journées Thérap. Paris. Doin. p. 27, 1946

43 JASINSKI B. and ROTH O.

Larvierte Eisenmangelkranheit. Benno schwabe et Cie Edit. Bâle. 1954

44 JOSEPHS H.W.

Absorption of iron as a problem in human physiology blood. 13, 1, 49, 1958

45 KIRCH E.R., BERGEIM P., KLEINKY I., JAMES S.

Reduction of iron by foods in artificials gastric digestion. J. Biol. Chem. 171, 687, 1947

46 KLETZEIN S.W.

Iron metabolism I. the role of calcium in iron assimilation J. Nutrit. 19, 187, 1940

47 KRANZ S., GOLDWASSER E. and JACOBSON L.O

Studies on erythropoïesis. XIV. The relationship of humoral stimulation to iron absorption. Blood. 14 (6), 654, 1959.

48 KRETSCHEMER

Der Wirkungsmechanismus des parenteral zugeführten Eisens. Schweiz. Med. Wschr. 78, 1178, 1948

...

49 LANGLEY

Hoemopoïesis and siderosis in the foetus and new born. Arch. Dis. Childr. 26 - 64, 1951

50 LATTANZI A.

Vitamine C. recambio del ferro. Internat. Zeitschreft für vitamin. forschung. XXI, 2/3, 307-311, 1949.

51 LEDERER J.

La physiopathologie du fer. Louvain. Warny. 1940

52 LINTZEL W.

Neuere Ergebnisse der Erforschung des Eeisenstoffwechsels. Ergbn. Physiol. 31, 844, 1931.

53 LINTZEL W.

Zur Frage des Eisenstoffwechsels. v. über den Eisenbedarf der Menschen. Z. Biol. 89, 342, 1930.

54 MAHLO A.

La Vitamine C joue un grand rôle dans la transformation gastrique du fer en forme ferreuse.
Firtschr. d. Thérapie 14, 175, 1938.

55 MARINONE G., MEDURI D.

Influence hypophysaire sur le métabolisme du fer.
Rev. d'Hémat. 12 (2), 169, 1957.

56 MIESCHER P.

Le mécanisme de l'érythroclasie à l'état normal.
Revue d'Hématol. II, 248, 1956.

57 MOORE C.V., DUBACH R.

Observations on absorption of iron from foods togged with radio iron. Trans. Ass. Amer. Physicians. 64, 245, 1951.

58 MOORE C.V., ARROWSMITH W.R., WELCH J., MINNICH V.

Studies of iron transportation and metabolism. IV. observation on the absorption of iron from the gastro-intestinal tract. J. Clin. Investi. 18, 553, 1939.

59 MOURIQUAND Cl.

Recherches cytologiques sur le rôle de la Vitamine C dans l'utilisation du fer. Path. et Biol. 33, 2209, 1957.

60 NAETS J.P.

Le métabolisme du fer. Travail de la Clinique Médicale de l'Hôpital Brugmann (Prof. PP Lambert - Bruxelles).

61 NEANDER G., VAHLQUIST B.

Studies on the absorption of iron II - Experimental studies on serum iron level in the porta vein during iron absorption test. Act. Physiol. Scandin. 17, 97, 1949.

...

62 NEIMANN et Coll.

Annales de Pédiatrie 30, 11, 1957

63 NEUWEILER W.

Über die Eisenresorbtion in der Schwangerschaft.
Zbl. Gynek. 66, 938, 1942
Der Eisengehalt der Frauenmilch und seine Beeinflüssung durch Eisenzufuhr. Schweiz. Med. Wochr. 82, 396, 1952.

64 NISSIM

Intravenous administration of iron. Lancet 2, 49, 1947

65 OSSIPOWSKI B.

Contribution à l'étude du métabolisme du fer. I - le métabolisme du fer au cours de la grossesse.
Sem. des Hx. de Paris, 76, 2999, oct. 1951

66 OSSIPOWSKI B.

Le fer en thérapeutique. Actualités Thérapeutiques.

67 PALMIERI A. et GIACCA S.

Recherche sur la genèse du fer hémoglobinique dans le suc gastrique de l'homme.
Schweiz. Med. Wochen. 86, N°2, 46, 1956

68 PIRZIO-BIROLI G., BOTHWELL T.H., FINCH C.A., SCATTLE. WASH

Iron absorption II. The absorption of radio-iron administred in a standard meal in man. J. of Lab. and Clin. Med. 51, 37, 1958.

69 PRINA C. et BARBIERI L.

Influenza della vitamin C soll' absorbimente del ferro.
Bull. Soc. Ital. Biol. 24, 1312-1348.

70-71 PUJALET-PLAA G.

Contribution à l'étude de l'absorption du fer. Thèse Grenoble 1961.

72 REIMANN F.

Das Eisenmangelfieber. Ein Beitrag zur Kenntnis des inneren Krankheitsmechanismus bei den Eisenmangelanämien sowie zur Kenntnis der Eiebererscheinungen bei den Hunger-und Mangelzuständen. Act. Hematol. 1. 247, 1948.

73 REIMANN F., FRITSCH F., SCHICK K.

Z. Klin. Med. I. 131, 1937.

74 REYNAFARGE C. and José RAMOS M.D.

Influence of altitude changes on intestinal absorption.
Institut of Andean Biology and the department of Pathological Physiology. Faculty of Medecine. University of San Marcos.
LIMA-PERU.

...

75 ROCHE-ADAIRE G.S. et M.E.

The osmotic measure of globin. Bioch. 26, 1811, J. 1932.

76 SCHAPIRA G., DREYFUS J.C.

Le fer. Biochimie - Physiologie - Pathologie - Expansion Edit. Paris 1958.

77 SHORR E.

Intermediary metabolisms and biological activities of ferritin. The Harvey lectures - L - 112 - 1956

78 SMITH M.J., ROSELLO S., SAY M.B., YEYA K.

Iron storage in the first five years of life.
Pediatrics 16, 166, 1955.

79 TCHERDAKOFF Ph., LAGRUE G., MILLIEZ P.

L'érythropoïétine facteur humoral contrôlant l'érythropoïèse. Bull. Méd. Mai 1961.

80 THOENES F., ASHAFFEMBURG R.

Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Eine literarische, klinische und experimentelle Studie. Abh. Kinderheilk. 103. Berlin 1934.

81 TOTTERMAN L.E.

Vitamine C and iron metabolism. Act. Med. Scand. 134, suppl. 230, 1949.

82 TUNIANA M. et FRINDEL E.

Etude du cycle intestinal du fer. Revue Franç. d'Etude Clinique et Biologique.

83 VAHLQUIST Bo.

The cause of the sexual differences in erythrocyte, hemoglobin and serum iron levels in human adults.
Blood. 5, 874, 1950.

84 WILSON E.E., WINDLE W.F., ALT H.L.

privation of placental blood on cause of iron deficiency in infants - Am. J. Dis. Child. 62, 320, 1941.

85 ZILVA S.S.

La muqueuse intestinale et les principaux organes de réserve du fer, le foie, contiennent des quantités appréciables de Vitamine C. - Biochem. 29. 1001, 1935.

86 ZINGG W., GREEN P.T. and THOMAS E.J.

Studies on iron absorption following partial gastrectomy. Gastroenterology 36 (6), 806, 1959.

87 The influence of the pancreas on iron absorption

Rev. Nutr. 14 (1). 22 janv. 1956.

Vu le Président de Thèse,

Professeur Julien MARIE

Vu le Doyen de la Faculté,

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE